



VNIVERSITAT  VALÈNCIA Facultat de Medicina i Odontologia

EFFECTOS DE LAS DIFERENTES ONDAS DE FLUJO Y DE LA PAUSA TELEINSPIRATORIA SOBRE LA OXIGENACIÓN Y VENTILACIÓN EN MODELO ANIMAL

Doctorando:

M^a Luisa García Pérez

Tutor:

Dr. F Javier Belda Nácher

Directores:

Dr. Carlos Ferrando Ortolá

Dra. Marina Soro Domingo

Dr. Rafael Badenes Quiles

Facultat de Medicina i Odontologia , Valencia 2015

D. FRANCISCO JAVIER BELDA NÁCHER,

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia y Profesor Titular de Anestesiología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia,

D. CARLOS FERRANDO ORTOLÁ,

Doctor en Medicina y Cirugía, por la Universidad de Valencia

Dña. MARINA SORO DOMINGO,

Doctora en Medicina y Cirugía, por la Universidad Autónoma de Madrid

D. RAFAEL BADENES QUILES,

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad autonoma de Madrid

CERTIFICAN:

*Que el trabajo presentado por Dña. M^aLuisa García Pérez,
Licenciada en Medicina y Cirugia por la Universidad de Valencia, Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor*

con titulo

“Efectos de las diferentes ondas de flujo y de la pausa teleinspiratoria sobre la oxigenación y ventilación en modelo animal”

ha sido realizada bajo nuestra dirección.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado

En Valencia, a 12 de enero de 2015

Fdo.: Prof. F. Javier Belda Náchér

Fdo.: Dr. Carlos Ferrando Ortolá

Fdo: Dra. Marina Soro Domingo

Fdo: Dr. Rafael Badenes Quiles

*A mis hijas Nekane y Rebeca por ser la luz de mi vida,
por permitirme crecer junto a ellas. por su ilusión,, por su apoyo, su
paciencia y por su ánimo en momentos difíciles.*

*A mis padres, Jesus y Matilde, por estar siempre a mi lado.
por su apoyo incondicional, su esfuerzo, sus valores,
gracias a ellos he llegado hasta aquí, y nunca podré agradecer lo suficiente todo
lo que han hecho por mi.*

*A Javier, maestro infatigable,
por ser mi mentor, por su ayuda ,por su iniciativa, por su trabajo, por su
constancia, por su dedicación
no hay palabras suficientes.*

*Al equipo sin el cual este trabajo no hubiera sido posible,
gracias a Carlos perseverante e incansable investigador
a Jose, Andrea, Ana, Marina y Rafa, por vuestro tiempo, dedicación esfuerzo y
sobre todo por vuestra amistad. Este trabajo es tan vuestro como mío.*

Índice

| | |
|---|-----------|
| ABREVIATURAS | 13 |
| FIGURAS Y TABLAS | 19 |
| RESUMEN | 23 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 27 |
| 1.1 Fisiología respiratoria del paciente neonato | |
| aplicada a la ventilación mecánica | 29 |
| 1.2 Modos ventilatorios | 33 |
| 1.2.1 Ventilación controlada por volumen (flujo cuadrado) | 36 |
| 1.2.2 Ventilación controlada por presión (flujo decreciente) | 39 |
| 1.3 Selección del modo ventilatorio en el paciente neonato | 42 |
| 1.3.1 Máquinas de anestesia | 43 |
| 1.3.2 Prevención de la lesión pulmonar | 44 |
| 1.3.3 Presencia de fugas durante la ventilación mecánica | 45 |
| 1.3.4 Efecto de la onda de flujo sobre la | |
| presión intrapulmonar | 45 |
| 1.3.5 Efecto de la onda de flujo sobre la | |
| oxigenación y la ventilación | 46 |
| 1.4 Maniobra de reclutamiento alveolar y presión positiva | |
| al final de la espiración en el paciente neonato | 48 |
| 1.5 Efectos de la pausa inspiratoria sobre la oxigenación | |
| y ventilación | 49 |
| 1.6 Justificación del estudio | 50 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 2. | HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 53 |
| 3. | MATERIAL Y MÉTODO | 57 |
| 3.1 | Legislación | 59 |
| 3.2 | Método de control de sesgos | 59 |
| 3.3 | Diseño del estudio | 61 |
| 3.3.1 | Manejo anestésico | 61 |
| 3.3.2 | Instrumentación | 62 |
| 3.3.3 | Protocolo experimental | 64 |
| 3.3.4 | Monitorización respiratoria | 70 |
| 3.3.5 | Monitorización y manejo hemodinámico | 73 |
| 3.3.6 | Análisis estadístico | 75 |
| 4. | RESULTADOS | 77 |
| 4.1 | Efecto de la onda de flujo y la pausa espiratoria sobre la oxigenación | 79 |
| 4.2 | Efecto de la onda de flujo y la pausa espiratoria sobre la ventilación | 80 |
| 4.3 | Efecto de la onda de flujo y la pausa espiratoria sobre la mecánica respiratoria | 82 |
| 4.4 | Efecto de la onda de flujo y la pausa espiratoria sobre la hemodinámica | 84 |
| 5. | DISCUSIÓN | 85 |
| 5.1. | Efectos de la morfología de la onda | 88 |
| 5.2. | Efectos de la pausa teleinspiratoria | 93 |
| 5.3. | Limitaciones del estudio | 95 |

| | |
|------------------------|-----------|
| 6. CONCLUSIONES | 97 |
|------------------------|-----------|

| | |
|------------------------|------------|
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 101 |
|------------------------|------------|

| | |
|-----------------|------------|
| ANEXO I. | 103 |
|-----------------|------------|

Certificado de aprobación del estudio por la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València..

| | |
|--------------------------|------------|
| ANEXO II. Article | 117 |
|--------------------------|------------|

BMC Anesthesiology 2014, 14:96

| | |
|-----------------------------|------------|
| ANEXO III. Abstracts | 127 |
|-----------------------------|------------|

Eur J Anesthesiol 2013;30 (Suppl 51):88.

Eur J Anesthesiol 2013;30 (Suppl 51):89.

Abreviaturas

| | |
|---------------------|--|
| ALI: | Lesión pulmonar aguda |
| CFI: | Índice función contráctil |
| CRF: | Capacidad residual funcional |
| CL: | Compliancia pulmonar |
| Csr: | Compliancia del sistema respiratorio |
| CPAP: | Presión positiva continua en vía aérea |
| DF: | Flujo decelerado |
| ELWI: | Agua extravascular pulmonar indexada |
| EtCO ₂ : | Carbónico al final de la espiración |
| FC: | Frecuencia cardiaca |
| FiO ₂ : | Fracción inspiratoria de oxígeno |
| FR: | Frecuencia respiratoria |
| GC: | Gasto cardiaco |
| GEDI: | Volumen telediastólico global |
| IC: | Índice cardiaco |
| MDT: | Teoría del tiempo medio alveolar |
| Pawm: | Presión media en via aérea |
| PaCO ₂ : | Presión parcial de dióxido de carbono arterial |
| PaO ₂ : | Presión parcial de oxígeno arterial |
| PAD: | Presión arterial diastólica |
| Palv : | Presión alveolar |
| Pao: | Presión de apertura de via aérea |
| PAM: | Presión arterial media |
| PAS: | Presión arterial sistólica |

| | |
|---------|---|
| Paw: | Presión en vía aérea |
| PEEP: | Presión positiva al final de la espiración |
| PEI : | Pausa teleinspiratoria |
| PIP: | Presión pico inspiratoria |
| Pmes: | Presión meseta |
| Ptraq: | Presión traqueal |
| Raw: | Resistencia en vía aérea |
| Rsr: | Resistencia del sistema respiratorio |
| SDRA: | Síndrome de distres respiratorio del adulto |
| SF: | Flujo cuadrado |
| TAC: | Tomografía axial computerizada |
| tCE: | Tiempo de caída exponencial |
| TE: | Tiempo espiratorio |
| TI: | Tiempo inspiratorio |
| Tmes: | Tiempo de pausa inspiratorio |
| tMT: | Tiempo medio de tránsito |
| TOT: | Tiempo total |
| VA: | Volumen minuto alveolar |
| VD: | Espacio muerto |
| VDalv: | Espacio muerto alveolar |
| VDanat: | Espacio muerto anatómico |
| VDphy: | Espacio muerto fisiológico |
| VE: | Volumen minuto |
| VMC: | Ventilación mecánica controlada |
| VCP: | Ventilación controlada por presión |

| | |
|-------|--|
| VCV: | Ventilación controlada por volumen |
| VPFE: | Volumen pulmonar al final de la espiración |
| VT: | Volumen corriente |
| VTIT: | Volumen térmico intratorácico |
| VSP: | Volumen de sangre pulmonar |
| VT: | Volumen corriente |
| VTa: | Volumen corriente alveolar |
| VTP: | Volumen térmico pulmonar |
| VTIT: | Volumen térmico intratorácico |
| VVS: | Variación de volumen sistólico |

Tablas y figuras

Figuras

Figura 1. Registros de flujo, presión apertura vía aérea, presión intratorácica y volumen, característico del modo controlado por volumen.

Figura 2. Registros de flujo, presión apertura vía aérea, presión intratorácica y volumen, característico del modo controlado por presión.

Figura 3. Posición del animal de experimentación para el estudio. Anestesiado, intubado, ventilado y con vías canalizadas.

Figura 4. Monitorización del animal durante el estudio. Monitores NICO y PICCO.

Figura 5. Modelo representativo de las diferentes morfologías de flujo estudiadas y sus respectivas curvas presión-tiempo.

Figura 6-9. Las siguientes figuras muestran en la pantalla del respirador Galileo las curvas de flujo y presión en los diferentes modos ventilatorios. En todos los modos igual VT, FR, PEEP y relación I/E.

Figura 6. Flujo decelerado con pausa teleinspiratoria del 10%

Figura 7. Flujo decelerado.

Figura 8. Flujo cuadrado con pausa teleinspiratoria del 10%.

Figura 9. Flujo cuadrado.

Figura 10. Animales de experimentación en diferentes secuencias ventilatorias.

Figura 11. Sensor de capnografía del monitor NICO.

Figura 12. Capnografía volumétrica.

Figura 13. Efecto de la morfología de onda de flujo sobre la oxigenación .

Figura 14. Efecto de la morfología de onda de flujo sobre la ventilación.

Tablas

Tabla 1. Posibles combinaciones de secuencias ventilatorias randomizadas.

Tabla 2. Parámetros de oxigenación y ventilación.

Tabla 3. Parámetros de mecánica respiratoria

Tabla 4. Parámetros hemodinámicos.

Resumen

Clásicamente, la elección de modo ventilatorio en el neonato ha sido el flujo decelerado (DF) o ventilación mecánica por presión (VCP). Se ha sugerido que la onda de flujo decelerada mejora el intercambio de gases y la ventilación perfusión al compararla con la onda de flujo cuadrada (SF) o ventilación controlada por volumen (VCV). Aunque la superioridad de la DF comparada con la SF no ha sido todavía demostrada durante la ventilación de los neonatos.

En el presente trabajo se han estudiado por primera vez los efectos sobre la oxigenación y ventilación de ambos flujos, decelerado y cuadrado, con y sin pausa tele-inspiratoria (EIP). Así como el efecto sobre la mecánica respiratoria y la hemodinámica, en modelo animal, sobre pulmón sano.

Material y métodos:

12 cerdos recién nacidos fueron ventilados con los cuatro modos ventilatorios a estudio, SF,DF,SF-EIP y DF-EIP. Durante todos los modos ventilatorios se mantuvieron constantes el volumen tidal (VT), la relación inspiración y espiración (I/E), la frecuencia respiratoria (FR) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂). Para asegurar un pulmón homogéneo y abierto durante el estudio, para evitar el colapso alveolar, aplicamos una presión positiva espiratoria (PEEP) de 6 cmH₂O tras realizar maniobras de reclutamiento alveolar. Se recogieron parámetros de intercambio gaseoso, ventilatorios, de mecánica respiratoria y hemodinámicos.

Resultados:

La forma de la onda de flujo inspiratorio no tuvo efecto significativo sobre la oxigenación (PaO₂) (276vs 278 mmHg, p=0.77), ni sobre la relación espacio muerto alveolar/volumen tidal alveolar (VD_{alv}/VT_{alv}) (0.21 vs 0.19 ml, p=0.33), ni en la presión media en vía aérea (Pawm) (13.1 vs 14.0, cm H₂O, p=0.69) ni sobre la compliancia del sistema respiratorio (Csr) (3.5 vs 3.5 cmH₂O, p=0.73) cuando comparamos SF y DF. Al

añadir una EIP (10%) en ambos modos ventilatorios no se produjeron cambios en los resultados.

Conclusión:

El presente estudio muestra que no hay diferencias entre SF, DF, SF-EIP y DF-EIP en la oxigenación, ventilación, mecánica ventilatoria o hemodinámica en modelo de pulmón sano de cerdo recién nacido.

Introducción

1.- Introducción

1.1 Fisiología respiratoria del paciente neonato aplicada a la ventilación mecánica .

La característica principal que define el pulmón del neonato es la baja capacidad residual funcional (CRF), lo que favorece una mayor tendencia al colapso pulmonar y formación de atelectasias. Esto provocará un menor tiempo de oxigenación apnéica, en comparación al adulto. Esta menor CRF del paciente neonato en comparación con el adulto se debe a las diferencias en la caja torácica. La caja torácica del paciente neonato al ser cartilaginosa no es capaz de frenar las fuerzas elástica pulmonares produciendo una mayor tendencia al colapso alveolar. De esta manera, la CRF del neonato está muy cercana al volumen crítico de cierre alveolar que es el mínimo volumen que los alvéolos necesitan para no colapsarse, con lo cual ante la más mínima apnea, como por ejemplo, en la inducción anestésica o administración de fármacos depresores respiratorios, el pulmón del neonato se va a colapsar más rápido que el del adulto. Uno de los principales mecanismos fisiológicos del paciente neonato para evitar el colapso alveolar es la frecuencia respiratoria elevada (doble o triple que el adulto) que hace que el tiempo espiratorio sea también mucho más corto que el del adulto, y que se inicie la inspiración siguiente antes del vaciamiento completo de los pulmones. Esto se debe al tono muscular de los músculos inspiratorios que el neonato mantiene durante todo el ciclo respiratorio, incluso durante la fase espiratoria (1-5).

Este mecanismo fisiológico del paciente neonato genera una presión positiva al final de la espiración (PEEP) intrínseca de 2-3 cmH₂O que evita el colapso alveolar (2-3) y la formación de atelectasias. Gracias a este mecanismo, el volumen pulmonar al final de

la espiración (VPFE) es superior a su capacidad residual funcional y al volumen de cierre (1-3,6).

Situaciones que inhiban estos mecanismos fisiológicos en el paciente neonato como puede ser la anestesia, la sedación, la utilización de relajantes musculares, la intubación, etc así como situaciones que incrementen el volumen de cierre pulmonar como el déficit de surfactante, la broncodisplasia o la fibrosis pulmonar favorecerán el colapso alveolar y por tanto la formación de atelectasias (4,7) .

Compliance o distensibilidad pulmonar y torácica:

Dentro de la compliance o distensibilidad pulmonar cabe distinguir dos tipos: la estática y la dinámica.

La distensibilidad estática valora la elasticidad alveolar. Para su cálculo el flujo inspiratorio debe haberse interrumpido el tiempo necesario para que en la vía aérea no se generen presiones relacionadas con el flujo, es decir, quitando la influencia de las resistencias al flujo. Esto implica que para su cálculo durante la ventilación mecánica el paciente debe estar relajado, ventilado en modo controlado por volumen y se debe seleccionar un tiempo de pausa inspiratoria adecuado. La compliance estática se calculará como el volumen corriente dividido la presión de pausa inspiratoria menos la presión positiva al final de la espiración.

La distensibilidad estática se encuentra disminuida en el neonato, durante el primer mes de vida, hasta que el surfactante pulmonar se encuentra perfectamente sintetizado y distribuido para compensar el incompleto desarrollo de todos los alvéolos.

La distensibilidad o compliance dinámica pulmonar (CL) del neonato representa una medición global de la capacidad de distensibilidad de los pulmones del neonato midiendo los factores que intervienen en ella como son la resistencia elasticidad alveolar y la resistencia al flujo. La diferencia en el cálculo con respecto a la compliance

estática son las presiones utilizadas para el cálculo. En el cálculo de la compliancia dinámica se utiliza la presión máxima en vía aérea incluyendo así la resistencia al flujo. La distensibilidad dinámica pulmonar es muy baja en el neonato (< 4 ml/cmH₂₀) frente al adulto que suele ser superior a 50-60 ml/cmH₂₀. La distensibilidad dinámica pulmonar persiste muy disminuida hasta los 2 años de vida (1 ml/cmH₂₀ por kilo de peso), y aún está significativamente disminuida hasta los 4-6 años de edad, a partir de entonces, las diferencias con el adulto se van haciendo cada vez menos significativas. Este hecho se debe al aumento de las resistencias respiratorias al flujo durante los primeros años de vida (1-3,5).

La distensibilidad o compliancia de la pared torácica (CW) del neonato es muy elevada (100 ml/cmH₂₀), y está siempre muy por encima de su distensibilidad pulmonar. Esto se debe a que la pared torácica del neonato es cartilaginosa. Esta disociación entre CL y CW hace que el neonato sea muy proclive al neumotórax por barotrauma directo, durante la ventilación con presión positiva, debido a que la pared torácica va a frenar la distensión de los pulmones (3-5).

Resistencias al flujo de aire:

Las mayores diferencias en la mecánica respiratoria tanto en ventilación espontánea como en ventilación mecánica entre el adulto y el paciente neonato es en las resistencias al flujo de aire durante la respiración. En condiciones fisiológicas, las resistencias respiratorias al flujo en un neonato son entre tres o cuatro veces superiores al adulto: 35-45 cmH₂₀/l/seg. versus 10 cmH₂₀/l/seg.

Los dos factores fundamentales que condicionan una resistencia elevada al flujo de gas en el paciente neonato son: primero, el diámetro de las vías por las cuales atraviesa el flujo que es muy estrecho lo que supone una gran restricción al flujo. En ventilación

mecánica neonatal el factor más importante de las elevadas resistencias tanto inspiratorias como espiratorias es el diámetro del tubo endotraqueal (2,5 a 3,5 mm de diámetro interno). Segundo, la transformación de flujo laminar en turbulento que incrementa las resistencias de forma exponencial. La transformación de un flujo a otro es debido al escaso diámetro a través del cual atraviesa el gas tanto en ventilación espontánea (fosas nasales, traquea...) o en ventilación mecánica (tubo endotraqueal)(3-4).

Constantes de tiempo respiratorias:

La constante de tiempo del sistema respiratorio viene determinada por la compliancia y por la resistencia. Debido a la mucha menor compliancia del paciente pediátrico con respecto al adulto hace que la constante de tiempo sea mucho menor, lo que se traduce en que los tiempos que el pulmón de neonato precisa para vaciarse (proceso pasivo durante la ventilación espontánea en condiciones fisiológicas y durante la ventilación mecánica) es mucho más cortos. La constante espiratoria en el paciente neonato es de aproximadamente 0,16 segundos. Por tanto, el tiempo espiratorio normal o tiempo de vaciado pulmonar en el paciente neonato (tres veces la constante de tiempo) esta alrededor de 0,5-0,6 segundos. Esto hace que la programación habitual de los tiempos del ciclo respiratorio en ventilación mecánica neonatal sean: tiempo inspiratorio 0,5 segundos y tiempo espiratorio 0,6 segundos, lo que supondría una frecuencia respiratoria de 54 rpm y una relación I:E de 1:1,2 (3-4, 6 y 8).

1.2. Modos ventilatorios

La ventilación mecánica controlada (VMC) es la sustitución de toda la ventilación espontánea por la ventilación mecánica. El objetivo principal es que el trabajo respiratorio necesario para mantener la ventilación minuto sea realizado de manera completa por el respirador. Para que esto sea posible, hemos de ajustar una serie de parámetros respiratorios. Los parámetros básicos a ajustar son la frecuencia respiratoria (FR) y el volumen corriente (VT). El producto de ambos nos dará el volumen minuto (Volumen minuto espiratorio, VE). Otros parámetros a ajustar son la relación del tiempo inspiratorio con respecto al tiempo total (relación TI/TOT) o lo que es lo mismo la relación del tiempo inspiratorio con respecto al tiempo espiratorio (Relación TI/TE), la forma de entregar el flujo inspiratorio (onda de flujo), el tiempo de pausa inspiratorio (Tmes), el flujo inspiratorio pico y la PEEP. En función del modo de entregar el volumen corriente, hablaremos de ventilación controlada por volumen (VCV) donde el VT está garantizado, o de ventilación controlada por presión (PCV) donde el VT entregado depende de la presión ajustada.

Volumen Corriente y Volumen minuto: se ajustan, generalmente, con un mando numérico específico. En el modo ventilatorio controlado por volumen, se selecciona el VT, siendo el VE la resultante de éste y de la FR, también ajustada. En el modo ventilatorio controlado por presión se selecciona una presión inspiratoria que generara un VT en función de la impedancia del sistema respiratorio. El producto del VT generado por la presión pautada y la FR pautada generará el VE.

Frecuencia respiratoria: Se suele ajustar de modo directo en un mando. En ventilación controlada por volumen, cuando lo que se ajusta en el respirador es el VE, la FR determina el VT (VE/FR).

TI/TTOT: Es la relación I/E expresada en porcentaje de duración de la inspiración (TI) respecto de la duración total del ciclo (TTOT). Así, una relación I/E:1/2 equivale a un TI/TTOT del 33%. Si se alarga, puede llegar a invertirse la relación I/E. Se ajusta en un mando único, pero a veces lo que se ajusta es el TI, por lo que el TE y la relación I/E son secundarios a la FR ajustada.

Como vemos FR, TI, TE y TI/TTOT (relación I/E) están interrelacionadas y con dos mandos de ajuste directo, se ajustan todos ellos.

Tiempo de pausa inspiratoria o tiempo de meseta (Tmes): Es el tiempo durante la fase inspiratoria sin flujo de gas inspiratorio. Esta puede ser de modo indirecto, variando el flujo inspiratorio (o la presión de trabajo del generador): Así, para un mismo TI, al aumentar el flujo, el VT se entrega más rápido y aumenta el tiempo de pausa, y viceversa. También puede ajustarse de modo directo en forma de porcentaje de duración de la inspiración. En este caso el flujo inspiratorio es variable, según el tiempo de flujo inspiratorio resultante.

Una de las principales ventajas de ajustar un Tmes es la monitorización de la presión de meseta (Pmes). Entre otras cosas nos permite optimizar el ajuste de los parámetros ventilatorios y también nos aporta información de cambios a nivel pulmonar (un aumento de la presión de meseta sin modificación de los parámetros ajustados nos puede indicar la aparición de atelectasias)

Presión Positiva al final de la Espiración : Se ajusta de manera directa en el respirador. El objetivo principal de establecer un nivel de PEEP en la vía aérea

es evitar la aparición de atelectasias y las complicaciones derivadas de estas. Otra de las utilidades de la PEEP durante la ventilación controlada es la realización de maniobras de reclutamiento mediante un aumento progresivo de esta, con el objetivo de abrir alveolos ya colapsados. El ajuste del nivel de PEEP debería realizarse de manera individualizada según paciente y cirugía. El nivel de PEEP óptimo de un mismo paciente puede no ser el mismo si se somete a una laparotomía que a una laparoscopia, donde el aumento de presión a nivel abdominal favorecerá la aparición de atelectasias por compresión y donde se verá disminuida la compliancia de la caja torácica. Dentro de una misma cirugía el nivel de PEEP también dependerá del paciente. No es lo mismo un paciente con un índice de masa corporal normal que un paciente obeso que tiene más facilidad para atelectasiarse.

Selección del modo ventilatorio

Cuando seleccionamos el modo ventilatorio con el que vamos a ventilar a nuestro paciente lo que hacemos es elegir la variable control. Esta variable es el parámetro que el respirador utiliza como referencia para configurar en que modo se realiza la insuflación. Se basa en el modelo matemático de la ecuación del movimiento para el sistema respiratorio:

$$Pao = Pel.sr + Pres.sr = (VT \cdot E_{sr}) + (V' \cdot R_{sr}) \quad [1]$$

En ella se observa que durante la insuflación, la presión que el respirador aplica en la vía aérea (Pao, open airway pressure), es la suma de la presión necesaria para vencer la resistencia elástica opuesta por el sistema respiratorio (Pel.sr) más la necesaria para vencer la resistencia de las vías aéreas al flujo de gas (Pres.sr). Así, su valor depende de los parámetros ajustados en el respirador: (1) volumen insuflado (VT) y (2) flujo inspiratorio ($V' = L/min$), y

de las características mecánicas del paciente: (1) elastancia del sistema respiratorio (E_{sr}) y (2) resistencia al flujo (R_{sr}).

Observando esta ecuación se deduce que el respirador puede realiza la insuflación de dos maneras diferentes:

1. Generando un nivel de presión en la vía aérea (P_{ao}). Al generar un nivel de presión el flujo y el volumen dependerán de las características del sistema respiratorio del paciente, C_{sr} y R_{sr} .
2. Insuflando un volumen, con un flujo constante. A diferencia del anterior, si se insufla un volumen determinado con flujo constante será solo la P_{ao} la que dependerá de las características del sistema respiratorio, C_{sr} y R_{sr} .

1.2.1 Ventilación controlada por volumen (flujo cuadrado)

Controladores de flujo.

Los respiradores actúan como “Controladores de Flujo” cuando el volumen de gas que es entregado al pulmón en la insuflación es constante e independiente de la impedancia del sistema respiratorio. Este comportamiento es la base de funcionamiento de todos los modos de ventilación con volumen controlado. El respirador genera el flujo inspiratorio necesario para entregar al sistema respiratorio el volumen predeterminado o V_T , en el tiempo inspiratorio ajustado. Estos datos bastan para deducir el comportamiento clínico de un controlador de flujo (Figura 2).

Otras características particulares del modo controlado por presión son:

1. El flujo inspiratorio es constante durante la insuflación e independiente de la impedancia pulmonar.
2. La P_{ao} es variable y depende de las resistencias pulmonares (Ecuación [1])

3. La P_{alv} es variable y depende del V_T ajustado y de la C_{sr} (Ecuación [3]).

4. El volumen insuflado (V_T) es constante, independientemente de C_{sr} y R_{sr} .

En el respirador se ajusta el V_T , FR , T_I , T_{pt} , T_E , y morfología del flujo, que no pueden ser modificados por el paciente.

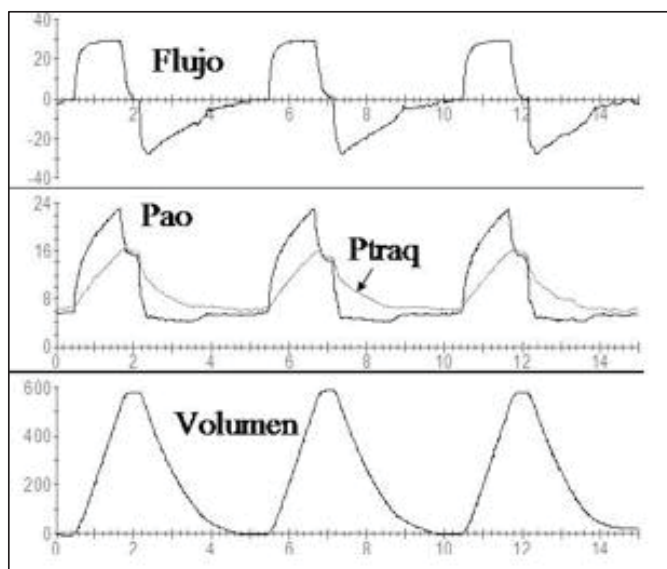


Figura 1. Registros de Flujo (trazado superior), Pao (trazado central) Presión intratorácica (traqueal, Ptraq) y volumen (trazado inferior), característico del modo controlado por volumen. La presión traqueal puede considerarse representativa de la presión alveolar. Ver texto.

Ventajas e inconvenientes generales de la VCV.

La perfecta delimitación de todos los parámetros ventilatorios en VCV tiene la ventaja de poder ajustar los parámetros más adecuados en cada momento. Así,

se puede aumentar la Paw media para aumentar el volumen pulmonar y mejorar la oxigenación; se puede reducir el VT para evitar la lesión pulmonar o se puede ajustar un VE elevado, en caso de aumento exagerado del espacio muerto o elevada producción de CO₂, sin que esto suponga carga de trabajo para el paciente.

Por el contrario la VCV tiene diversos inconvenientes graves. El principal es la mala adaptación que se produce cuando el paciente intenta respirar espontáneamente, ya que no desencadena ningún ciclo mecánico, ni puede modificar el VT ajustado en el respirador. Esto genera discomfort, disnea y a menudo agitación, que precisan reducir o suprimir el impulso respiratorio espontáneo si se quiere mantener este modo ventilatorio. Para ello se requiere administrar sedantes o mórficos y asociar a menudo un cierto grado de hiperventilación, con todos los efectos adversos asociados a la alcalosis. Aún así, en casos extremos es necesario administrar relajantes musculares para evitar la actividad ventilatoria espontánea, con los riesgos asociados a esta práctica. En segundo lugar, la VCV no responde a cambios en las demandas ventilatorias del paciente; así cualquier cambio en la temperatura corporal (en la producción de CO₂) exige el reajuste del VE si se quiere mantener la presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂) y evitar cambios del equilibrio ácido-base. En tercer lugar, la ventilación con volumen controlado es potencialmente más proclive a producir lesión pulmonar por barotrauma, ya que para un mismo VT, la Paw aumenta cuando aumentan las resistencias pulmonares y esa presión se transmite a algunos alvéolos yuxtatraqueales. Actualmente se da más importancia al llamado volutrauma, que se refiere a la lesión pulmonar que se produce simplemente por sobredistensión de los alvéolos cuando se ventilan

con VT elevados. Finalmente, el mantenimiento de la VCV durante períodos prolongados de tiempo, lleva a la atrofia de los músculos respiratorios y a una prolongada recuperación de la ventilación espontánea.

1.2.2 Ventilación controlada por presión (flujo decelerado)

Controladores de presión.

Un respirador funciona como "Controlador de Presión" cuando el parámetro que se ajusta es la presión aplicada en la vía aérea durante la inspiración (P_{ao}) o presión inspiratoria. El respirador genera una presión inspiratoria predeterminada por el clínico y la mantiene constante durante toda la insuflación, independientemente de la impedancia del sistema respiratorio.

La primera implicación es que la forma de la onda de flujo ha de ser, necesariamente, decreciente (Fig.1): Al inicio de la insuflación, el respirador genera un flujo inspiratorio muy acelerado (pendiente de ascenso prácticamente vertical) para alcanzar inmediatamente la presión inspiratoria preestablecida. Esta elevación inicial de la presión inspiratoria causa un gradiente de presión con el interior del sistema respiratorio ($P_{ao}-P_{alv}$). Este gradiente, a su vez, determina el flujo inspiratorio. Cuando el respirador inicia la insuflación, el sistema respiratorio se halla en reposo (tras finalizar la espiración precedente) y la presión alveolar es cero. En consecuencia, el gradiente $P_{ao}-P_{alv}$ causado por la acción del respirador es máximo, al igual que el flujo inspiratorio generado por dicho gradiente. A medida que la insuflación pulmonar avanza, aumentan el volumen y la presión alveolar, mientras que la presión inspiratoria permanece constante, por lo que el gradiente $P_{ao}-P_{alv}$ y el flujo inspiratorio se reducen progresivamente (6,7). Así, el flujo inspiratorio,

tras alcanzar un máximo al principio de la insuflación, decrece de forma continua durante todo el tiempo inspiratorio.

Otras características particulares del modo controlado por presión son:

1. La Pao se transmite progresivamente a los pulmones, de manera que, la presión alveolar aumenta constantemente durante toda la insuflación alcanzando un máximo, al final de la misma. Si el tiempo inspiratorio es suficientemente prolongado, y en función de la Csr y la Rsr, la presión alveolar (representada por la presión traqueal en la figura 1) puede llegar a equipararse con la Pao. En estas condiciones, la Pao (medida por el manómetro del respirador) es representativa de la Palv teleinspiratoria.
2. Mientras que la presión aplicada (Pao) es constante, el flujo generado y el Volumen insuflado (VT) dependen de las resistencias pulmonares:

$$\text{Flujo insp (V'insp)} = [\text{Pao-Palv}]/\text{Rsr} \quad [2]$$

$$\text{VT} = \text{Palv} \times \text{Csr} \quad [3]$$

En consecuencia, el volumen insuflado (VT) no es constante, sino dependiente de la Csr y de la Rsr: cuanto más rígido sea el sistema respiratorio más, y más rápido, se elevará la presión alveolar, reduciendo más rápidamente el gradiente Pao-Palv, el flujo inspiratorio y, con ellos, el VT. Por su parte, cuanto mayor sea la Rsr (incluyendo la opuesta por el tubo endotraqueal) menor será el flujo inspiratorio generado por un determinado gradiente Pao-Palv e, igualmente, menor será el VT.

También en PCV, como en VCV, el TI, TE y FR son ajustados en el respirador, y no pueden ser modificados por el paciente.

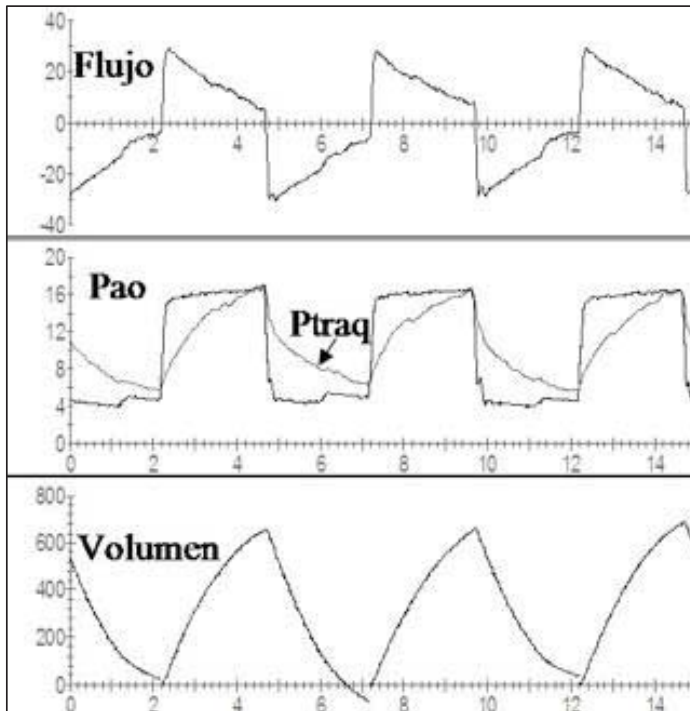


Figura 2. Registros de Flujo (trazado superior), Pao (trazado central) Presión intratorácica (traqueal, Ptraq) y volumen (trazado inferior), característico del modo controlado por presión.

Ventajas e inconvenientes generales de la PCV.

La posibilidad de limitar la presión en el pulmón, puede ser de utilidad para evitar el barotrauma. En cuanto a los inconvenientes, destacar que la PCV no garantiza un VT estable, puesto que dependerá de la Crs y la Rrs, de la PEEP intrínseca, del TI y del límite de presión establecido en el respirador. Al no garantizar un VT estable el riesgo de generar un VT bajo. (17-20). Los

volúmenes corriente bajos, a su vez, pueden producir hipercapnia con acidosis respiratoria, hipertensión pulmonar, des-reclutamiento alveolar progresivo así como edema pulmonar por hiperaflujo sanguíneo. Por el contrario también esta incrementado el riesgo de volutrauma por aumento del VT.

Podemos resumir que la ventilación controlada por volumen garantiza la administración de un VT con un flujo cuadrado, y la Paw resultante depende del VT ajustado, del flujo y de la impedancia del sistema respiratorio estando aumentado el riesgo de barotrauma en este modo ventilatorio. La ventilación controlada por presión constituye un método de ventilación en la que para entregar el VT, lo que se ajusta una presión inspiratoria constante. En esta modalidad el parámetro controlado no es el VT sino la Paw inspiratoria máxima y por tanto no está garantizado el VT aumentando el riesgo de volutrauma e hipercapnia.

1.3 Selección del modo ventilatorio en el paciente neonato.

Debido al avance de la anestesiología en los últimos años, las técnicas quirúrgicas se están aplicando en pacientes con edades cada vez más pequeñas y en patologías más complejas. La ventilación de estos pacientes supone un gran reto para el anestesiólogo por las diferencias fisiológicas con respecto al adulto y por la necesidad de adaptar las máquinas preparadas para ventilar adultos asegurando un adecuado intercambio gaseoso y evitando posibles complicaciones. La eterna pregunta de todo anestesiólogo que se enfrenta a un paciente pediátrico es que modo ventilatorio es el idóneo, presión o volumen. Históricamente el modo ventilatorio intraoperatorio de elección en el paciente

neonato ha sido el modo controlado por presión (21-22). La elección de este modo ventilatorio ha estado marcado fundamentalmente por varios motivos:

1.3.1 Máquinas de anestesia

La limitación de las máquinas de anestesia de generaciones previas para asegurar la administración del VT pautado, cuando se utilizaban muy bajos VT en el modo controlado por volumen. Dos eran los motivos de la falta de precisión en la administración del VT directamente relacionado con la máquina de anestesia; primero, la ausencia de compensación de la compliancia interna del circuito o cuando esta es poco eficaz. En estos casos donde la máquina no aumente el volumen administrado para compensar el volumen comprimido se puede producir hipoventilación. Cuando hablamos de bajos VT como en el paciente pediátrico, se puede producir una disminución de hasta el 50% del VT pautado. En esta situación, durante la ventilación controlada por presión incrementando la presión máxima hasta conseguir el volumen corriente adecuado al peso de ese niño, podremos ventilar de forma segura al paciente aunque el sistema de compensación no funcione adecuadamente. Segundo, el acoplamiento del VT administrado al flujo de gas fresco. Este acoplamiento produce que variaciones en el flujo de gas fresco genere cambios en el VT administrado.

Estudios recientes han demostrado que las máquinas de anestesia de última generación entregan con gran precisión bajos VT debido a que han solventado ambos problemas mediante la compensación de la compliancia interna y el desacoplamiento de flujo de gas fresco (21). Esto ha convertido a la VCV en una alternativa válida a la VCP en la ventilación del paciente neonato. Aunque la

literatura sobre el modo ventilatorio iintraoperatorio de elección es todavía escasa, son cada vez más las publicaciones que recomiendan la utilización de unu modo controlado por volumen en cuidados críticos del paciente neonato al disminuir la morbilidad y mortalidad (23).

1.3.2 Prevención de la lesión pulmonar

Una de los motivos principales por lo que los anestesiólogos prefieren el modo controlado por presión en el paciente neonato es para evitar la lesión alveolar por barotrauma. La imprecisión previamente descrita de las máquinas de anestesia de generaciones previas en la administración del VT entregado con respecto al VT pautado incrementaba el riesgo de lesión pulmonar por sobredistensión (barotrauma) en el modo controlado por volumen. Incluso con las nuevas máquinas de anestesia, el riesgo de barotrauma está incrementado en el modo controlado por volumen cuando se producen situaciones clínicas que hacen necesario un aumento de la presión inspiratoria para administrar el volumen corriente pautado. Sin embargo, en el modo controlado por presión evita la lesión por barotrauma al controlar la presión máxima en vía aérea (24-26).

1.3.3 Presencia de fugas durante la ventilación mecánica

Una de las situaciones clínicas donde más ventajoso puede ser un modo ventilatorio sobre otro es ante la presencia de fugas paciente variables. Esta situación puede ser frecuente en pediatría cuando empleamos tubos sin neumotaponamiento o dispositivos supraglóticos tipo mascarilla laríngea, que no aseguran una estanqueidad perfecta y el sello depende la las presiones que

utilicemos. En estas situaciones los modos de presión son siempre más útiles para asegurar una adecuada ventilación al paciente, ya que por definición la presión siempre compensará las fugas por altas que estas sean, siempre y cuando el generador de flujo sea lo suficientemente potente como para poder compensarlas, y en el caso de máquinas de anestesia el flujo de gas fresco que pautemos sea lo suficientemente elevado como para estar por encima del total de fugas y consumo de oxígeno (27,28).

1.3.4 Efecto de la onda de flujo sobre la presión intrapulmonar.

Clásicamente se ha venido recomendando el empleo de los modos de presión en la ventilación del paciente neonato porque se consideraba que se generaban menores presiones dentro de los pulmones que con los modos de volumen. Sin embargo, la compliancia estática pulmonar es igual al diferencial de volumen que se obtiene al aplicar un incremento de presión. Si la compliancia estática pulmonar es constante, matemáticamente hablando daría igual aplicar un determinado volumen para obtener un incremento de presión determinado, que justo al revés, aplicar ese mismo incremento de presión y el resultante sería el mismo volumen. Por tanto, es igual ventilar por presión que por volumen para unos mismos pulmones con una compliancia estática determinada (29,30). Cuando hablamos de presión media en vía aérea sí hay diferencias entre ventilar por volumen y ventilar por presión. Cuando ventilamos por presión el flujo que emplea la máquina durante el tiempo inspiratorio es desacelerado, es decir, empieza siendo al principio muy rápido y se hace cero al final del tiempo inspiratorio siempre que el tiempo inspiratorio sea el adecuado. Sin embargo, cuando ventilamos por volumen la máquina emplea un flujo elevado y constante

durante todo el tiempo inspiratorio. Como las resistencias son proporcionales al flujo (flujo laminar linealmente y flujo turbulento exponencialmente) si tenemos que ventilar pacientes con altas resistencias en vía aérea (neonatos), el flujo constante y elevado de las modalidades de volumen van a provocar unas resistencias mucho mayores que el flujo desacelerado de los modos de presión. Por este motivo, se puede observar en los modos de volumen que la presión pico e incluso a veces la presión meseta (si el tiempo de pausa inspiratorio es demasiado pequeño) son más elevadas que la presión máxima obtenida con modos de presión para entregar un mismo volumen. Pero si estudiamos al mismo tiempo las presiones intratraqueales (que son la clínicamente importantes) en este mismo neonato vemos lo contrario, en modos de volumen la presión media en vía aérea es menor. En cambio el flujo desacelerado de los modos de presión hace que sean capaces de superar las situaciones de altas resistencias en vía aérea en menos tiempo y generen una mejor (mayor) área bajo la curva de presión dentro de los pulmones, para una misma presión máxima determinada. Esta situación es sólo clínicamente significativa cuando haya que ventilar a pacientes muy pequeños (tubos < 4,5 mm) y broncoespasmos muy severos (situaciones de altas resistencias en vía aérea) (3,4).

1.3.5 Efecto de la onda de flujo sobre la oxigenación y la ventilación

Tradicionalmente se pensaba que el DF (flujo decelerado) mejoraba la oxigenación con respecto al SF (flujo cuadrado) producir una mejoría en la redistribución del gas intrapulmonar. La creencia de que en el neonato la VCP o DF produce una mejoría de la oxigenación con respecto a la VCV o SF ha venido

muy marcada por estudios que demostraban que el flujo decreciente mejoraba el intercambio gaseoso en pacientes adultos con lesión pulmonar (31-34). Esto se ha debido probablemente al asumir que las características mecánicas de un pulmón lesionado del adulto (baby lung) es similar a las del pulmón del neonato, es decir, baja Csr y elevada Rsr. Eso hace que los anestesiólogos sigan optando por utilizar el flujo decreciente tanto en VCV como en PCV.

La mejoría de la oxigenación con flujo decreciente es justificada por una distribución más homogénea del gas intrapulmonar basado en un modelo matemático (35). Esta distribución más homogénea, en un pulmón que por definición es heterogéneo, se produce al generar una mayor presión media en vía aérea (Pawm). Esto favorece un mayor reclutamiento alveolar y por ende una mejor relación ventilación perfusión. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que mayores Pawm no mejoran ni la distribución del gas intrapulmonar, ni la relación ventilación perfusión mediante técnicas de múltiples gases inertes (36) y de TAC (37) a nivel experimental en pulmón de adulto. Recientemente Kocis et al (38) tampoco encontraron diferencias en presión arterial de oxígeno (PaO₂), presión arterial de anhídrido carbónico (PaCO₂), PAM (presión arterial media) y gasto cardiaco (GC) al comparar flujo cuadrado y decreciente durante el postoperatorio inmediato de cirugía cardiaca en niños con pulmón sano.

Sin embargo, estos hechos no han sido todavía demostrados durante la ventilación intraoperatoria en pulmón de neonatos.

1.4 Maniobra de reclutamiento y presión positiva al final de la espiración.

La maniobra de reclutamiento consiste en generar un aumento de la presión máxima en vía aérea al final de la inspiración (presión meseta en volumen control o presión máxima en presión control) con el objetivo de abrir alveolos previamente colapsados. Para que la maniobra de reclutamiento sea eficaz la presión máxima alcanzada debe ser mayor que la presión crítica de apertura alveolar (que dependerá de las condiciones de cada alveolo). De manera orientativa podemos decir que estas presiones deben alcanzar al menos los 30 cmH₂O en un pulmón sano y los 40-45 cmH₂O en un pulmón lesionado.

Un aspecto importante que debemos conocer para realizar la maniobra de reclutamiento de manera eficaz y segura y para que los efectos sean mantenidos en el tiempo es saber diferenciar entre la presión de apertura (presión que abre los alveolos) y la presión que los mantiene abiertos. La segunda, la que evita el re-colapso de los alveolos una vez abiertos es la PEEP. La aplicación de un nivel de PEEP al final de esta maniobra es fundamental para evitar el re-colapso alveolar. Un nivel de PEEP de entre 2 y 5 cmH₂O ha demostrado ser eficaz en el paciente pediátrico con pulmón sano (39). Sin embargo, esta PEEP debería individualizarse en determinadas situaciones como puede ser un pulmón lesionado, cirugía laparoscópica, pacientes con onfalocelo, etc. (40)

Existen numerosas maniobras de reclutamiento descritas en la literatura, ya que cualquier maniobra que genere una presión máxima en vía aérea mayor que la presión de crítica de apertura alveolar puede ser considerado como una maniobra de reclutamiento. De todas ellas son dos las más frecuentemente descritas en la literatura, la presión positiva continua en vía aérea (CPAP)

mantenida (41,42), y presión control con delta de presión e incrementos de PEEP (43).

La maniobra más prudente y con mejor balance de riesgos-beneficios en el paciente pediátrico es la maniobra de ventilación por control de presión, programando un “driving pressure”, delta de presión de aproximadamente 15 cmH₂O con un aumento progresivo del nivel de PEEP de 5 en 5 cmH₂O. Con esta maniobra conseguiremos un control estricto de la presión máxima, minimizando el riesgo de barotrauma y una mejor adaptación hemodinámica al aumento de presión intratorácica (44-46).

A pesar de que está demostrado que el paciente pediátrico tiene mucha mayor tendencia al colapso alveolar que el adulto, e incluso que la mera inducción anestésica genera colapso alveolar en el pulmón sano, no existen recomendaciones claras en la literatura para la realización de maniobras de reclutamiento. Si a esto le sumamos la repercusión hemodinámica exacerbada en el paciente neonatal y el riesgo de barotrauma, hacen que estas maniobras no se realicen de manera rutinaria en el paciente sano.

1.5 .Efectos de la pausa inspiratoria sobre la oxigenación y ventilación

Como se ha comentado previamente, la pausa inspiratoria es el tiempo durante la fase inspiratoria sin flujo de gas inspiratorio. Una de las mayores ventajas de ajustar un tiempo de pausa inspiratoria es la monitorización de la presión meseta. Esta presión, aunque con matizaciones, indica cuando un determinado VT generaría o no sobredistensión alveolar. También nos aporta información de cambios a nivel pulmonar (un aumento de la presión de meseta sin modificación de los parámetros ajustados no puede indicar la aparición de atelectasias).

Otros de los efectos descritos del tiempo de pausa inspiratoria es la mejoría de la redistribución del gas intrapulmonar. Si bien no se produce una mejoría de la oxigenación puesto que la presión genera durante la pausa no produce reclutamiento alveolar (47,48) si que se puede producir una mejoría de la ventilación alveolar (47-50).

Los mecanismos que favorecen la ventilación alveolar son: primero, favorece la redistribución de gas de alveolos con diferente constante de tiempo, mejorando así la relación ventilación perfusión (V/Q) lo que disminuye la VD/VT . Y segundo, aumenta el tiempo inspiratorio y por tanto aumentar el MDT. La teoría del mean distribution time (MDT) descrita por Aboad (49) establece que cuanto mayor sea el tiempo en el que el gas fresco está en el alveolo (como ocurre al aumentar el tiempo de pausa inspiratoria), mayor será la difusión del CO_2 y por lo tanto mayor la eliminación de CO_2 .

A día de hoy se desconocen los efectos sobre la relación V/Q de la pausa inspiratoria en la ventilación neonatal.

1.6 Justificación del estudio

Debido al avance de la anestesiología en los últimos años, las técnicas quirúrgicas se están aplicando en pacientes con edades cada vez más pequeñas y en patologías más complejas. La ventilación del paciente neonato supone un gran reto para el anestesiólogo y a día de hoy prácticamente se ha limitado al modo controlado por presión el manejo ventilatorio intraoperatorio, por lo que el abrir el abanico de posibilidades con otros modos ventilatorios podría aportar indudables ventajas en determinadas situaciones clínicas. El modo controlado por volumen se ha convertido en una alternativa válida para el

manejo ventilatorio intraoperatorio con las nuevas máquinas de anestesia que son capaces de entregar con gran precisión bajos VT y que integran sistemas de alarma que limitan la administración accidental de presiones inspiratorias elevadas evitando así la lesión por barotrauma (21,51). Más aún cuando las últimas publicaciones han demostrado que la ventilación controlada por volumen mejora la morbi- mortalidad del paciente neonato en las unidades de cuidados críticos (22).

El presente trabajo está justificado por la ausencia en la literatura científica de estudios que comparen las diferencias en oxigenación y ventilación durante la ventilación mecánica intraoperatoria del paciente neonato con pulmón sano del modo controlado por volumen y controlado por presión. Está justificado la utilización del modo controlado por volumen con flujo decreciente como subrogado del modo controlado por presión por varios motivos. Primero, porque los estudios previos existentes que han comparado ambos modos ventilatorios han basado sus resultados en la morfología de la onda de flujo. Segundo, porque la administración de diferentes VT entre ambos modos ventilatorios podría afectar al intercambio gaseoso. La utilización de volumen control con flujo decelerado previene la administración de diferentes VT entre ambas morfologías de ondas de flujo al mismo tiempo que genera presiones en vía aérea y morfologías de flujo y presión idénticas que el modo de presión control en condiciones pasivas a igual VT. Está justificado el estudio de los efectos de la pausa inspiratoria por los efectos previamente demostrados en pulmón de adulto que todavía no han sido demostrados en el paciente neonato.

Hipótesis y objetivos

El mejor intercambio gaseoso del flujo decelerado se justifica por una distribución más homogénea del gas intrapulmonar en pulmones heterogéneos. Al generar una mayor presión media en vía aérea se favorece un mayor reclutamiento alveolar y por ende una mejor relación ventilación perfusión. Por tanto, es previsible que no existan diferencias en oxigenación y ventilación entre la onda de flujo cuadrada y decelerada durante la ventilación intraoperatoria del paciente neonato con pulmón sano homogéneo donde no se produce el efecto de reclutamiento alveolar.

Objetivos:

Objetivo principal

Comparar los efectos del flujo cuadrado y flujo decelerado sobre la oxigenación mediante la valoración de la presión arterial de oxígeno.

Objetivos secundarios

1. Comparar los efectos del flujo cuadrado y flujo decelerado sobre la ventilación mediante la valoración de la presión arterial de anhídrido carbónico y del espacio muerto alveolar.
2. Identificar las diferencias en los parámetros de mecánica respiratoria asociados a la utilización del flujo cuadrado o decelerado.
4. Determinar los efectos de establecer una pausa inspiratoria al final de la inspiración sobre la oxigenación mediante la valoración de la presión arterial de oxígeno y de la ventilación mediante la valoración del anhídrido carbónico y del espacio muerto alveolar.

Material y métodos

Este trabajo de investigación se realizó íntegramente en los quirófanos experimentales de la Unidad de Investigación de la Fundación para la Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

3.1. Legislación

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Experimentación y Bienestar Animal de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València., en fecha 15 de febrero de 2012.

Se ha cumplido la siguiente legislación referente a experimentación animal:

- Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (BOE 252/2005, 21 de octubre de 2005, pags. 34367-34391).
- Real Decreto 13/2007, del 26 Enero, del Consell, sobre protección de los animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos en la comunidad valenciana (30/01/07)
- Ratificación del Convenio Europeo sobre protección de los animales vertebrados utilizados con fines experimentales y otros fines científicos, hecho en Estrasburgo el 18 de marzo de 1986 (BOE 256, 25 de octubre de 1990, pags. 31348-31362).

3.2. Método de control de los sesgos

Al tratarse de un estudio experimental en animales se puede realizar un mejor control de los factores de sesgo.

Sesgo de selección: El estudio se realizó en una población muy homogénea de animales: cerdos procedentes de la misma granja industrial, criados con las mismas condiciones ambientales y de nutrición, vacunados contra las enfermedades de Aujeszky y Parvovirus porcino y desparasitados con Oxibendazol contra vermes redondos. Todos fueron hembras, de la misma raza (Landrace x LargeWhite), de 7 días

de edad y de entre 2,9-3,1Kg de peso. Una vez ingresaban en la colonia de animales de experimentación, fueron observados durante 1-2 días y alimentados con harina de cebada (Lanzadera 90 plus: Purina). Previamente a la experiencia, cada animal, fue separado del resto y estabulado, sufriendo un ayuno de 24 horas de ingesta sólida y 4 horas de privación de agua.

Sesgo de medición o información: La medición de las variables se realizó de forma sistemática e idéntica en todos los animales. Se utilizaron para las medidas fisiológicas aparatos de medida fiables y de precisión adecuada a las medidas. Los observadores formaban parte de un Servicio clínico de Anestesiología, teniendo el suficiente grado de cualificación profesional para realizar los controles fisiológicos propuestos en el estudio.

Otro aspecto a señalar es que el estudio no fue ciego para el investigador que recogía los datos durante la experimentación.

Sesgo en los resultados (de confusión): El estudio tiene un diseño muy meticuloso para poder controlar los factores de confusión. Es decir, aquellos factores de riesgo que pudiesen provocar diferencias en la oxigenación y ventilación, sin que se relacionaran con la morfología de la onda de flujo. Estos factores son:

- Fármacos coadyuvantes para la anestesia: Ningún fármaco utilizado tiene efectos significativos broncodilatadores o broncoconstrictores así como tampoco efectos significativos sobre la vasculatura pulmonar.
- Manejo clínico: El manejo clínico, fue idéntico todos los animales y garantizó el adecuado aporte de oxígeno (gasto cardíaco, hemoglobina y PaO₂) a los órganos así como la homogenización del pulmón. De este modo se evitaron las lesiones por hipoxia o hipoperfusión o lesiones alveolares, que pudieran influenciar el intercambio gaseoso.

Los controles fisiológicos planteados permiten demostrar la homogeneidad del manejo clínico.

3.3. Diseño del estudio

Estudio experimental, prospectivo, aleatorizado y controlado. Se utilizaron cerdos hembras 7 días de vida de entre 2,9 Y 3,1 Kg cruce de las razas Landrace y LargeWhite. Al finalizar el estudio los animales fueron sacrificados bajo anestesia general mediante una inyección letal de cloruro potásico.

3.3.1. Manejo anestésico

Previo a la llegada a quirófano, los animales fueron premedicados mediante la administración de un bolo intramuscular de ketamina (1 mg Kg^{-1}), medetomidina (0.06 mg Kg^{-1}), and azaperona (0.06 mg Kg^{-1}). Una vez sedados, se les canalizó una vena mediante un catéter del calibre 24G en la oreja y fueron trasladados al quirófano experimental.

A la llegada a quirófano se pesó a los animales, y se procedió a la inducción anestésica con la administración intravenosa de midazolam (1 mg Kg^{-1}) and fentanilo (0.03 mg kg^{-1}). Una vez conseguido un plano anestésico adecuado y con el animal en decúbito prono, se procedió a la intubación orotraqueal con un tubo de 3 mm de diámetro interno con neumotaponamiento estandarizado para todos los animales del estudio. La utilización de un tubo endotraqueal con neumotaponamiento se realizó para evitar fugas de gas que pudieran alterar el VT pautado (51).

Tras la intubación, se colocó al animal en la posición de decúbito supino. Durante el tiempo de estudio se realizó un mantenimiento anestésico con la administración de propofol ($8 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$), remifentanilo ($0,15 \mu\text{g Kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) y cisatracurio ($0.1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) en infusión continua intravenosa.

La temperatura corporal se mantuvo entre 35 y 36° C mediante la utilización de manta térmica.

Para la ventilación mecánica se utilizó el respirador Galileo gold (Hamilton, Bonaduz, Switzerland) en modo pediátrico. Tras la inducción anestésica la ventilación mecánica se inició en modo controlado por volume con flujo cuadrado (constante) y un VT de 10 ml Kg⁻¹ (52,53) relación I:E de ½, FR de 30 respiraciones por minute y una fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) de 0.5.



Figura 3. Posición del animal de experimentación para el estudio. Anestesiado, intubado, ventilado y con vías canalizadas.

3.3.2. Instrumentación

A continuación, se canalizó la vena yugular derecha mediante la técnica de incisión

cutánea con un catéter 4-Fr de doble luz (AK-14412, Arrow International, Inc, USA) para la administración de fármacos, la obtención de muestras de sangre así como para la monitorización de la presión venosa central y la calibración del monitor de gasto cardiaco PiCCO (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany). Se canalizó la arteria femoral mediante la técnica de incisión cutánea con un catéter 3-Fr de termodilución (PV2013L07-A, Pulsion Medical Systems AG, Munchen, Germany) con termistor en la punta (Pulsiocath PV8015 L, Pulsion Medical Systems; Munich, Germany) específico para la monitorización hemodinámica con el monitor de gasto cardiaco PiCCO (termodilución transpulmonar: ver más adelante la monitorización hemodinámica). Esta vía arterial se utilizó asimismo para la obtención de muestras de sangre arterial.



Figura 4. Monitorización del animal durante el estudio. Monitor NICO y PiCCO.

A partir de ese momento se procedió a la aleatorización del animal utilizando una tabla de números aleatorios generada por ordenador (Epi-Info) para asignar al animal a una de las 12 secuencias ventilatorias randomizadas.

3.3.3. Protocolo experimental

Tras la estabilización hemodinámica inicial todos los animales fueron ventilados durante 30 minutos en cada uno de los modos ventilatorios de estudio. VT, FR, PEEP, la relación I/E y la FiO₂ fueron mantenidas constantes durante todo el tiempo de estudio.

La elección del respirador Galileo gold fue porque el ventilador permite seleccionar modo pediátrico pudiendo además seleccionar flujo cuadrado y decelerado en el modo volumen control. Por último permite ajustar una pausa teleinspiratoria manteniendo la relación I:E constante. Los siguientes modos ventilatorios fueron comparados en el estudio (Figura 3, tabla 1):

- Modo SF: Flujo cuadrado sin pausa teleinspiratoria.
- Modo DF: Flujo decelerado sin pausa teleinspiratoria.

Mediante el ajuste de una pausa teleinspiraotria, se estudiaron otros dos modos:

- Modo SF-EIP: Flujo cuadrado con pausa teleinspiratoria de 0.06 s (10% TI).
- Modo DF-EIP: Flujo decelerado con pausa teleinspiratoria de 0.06 s (10% TI).

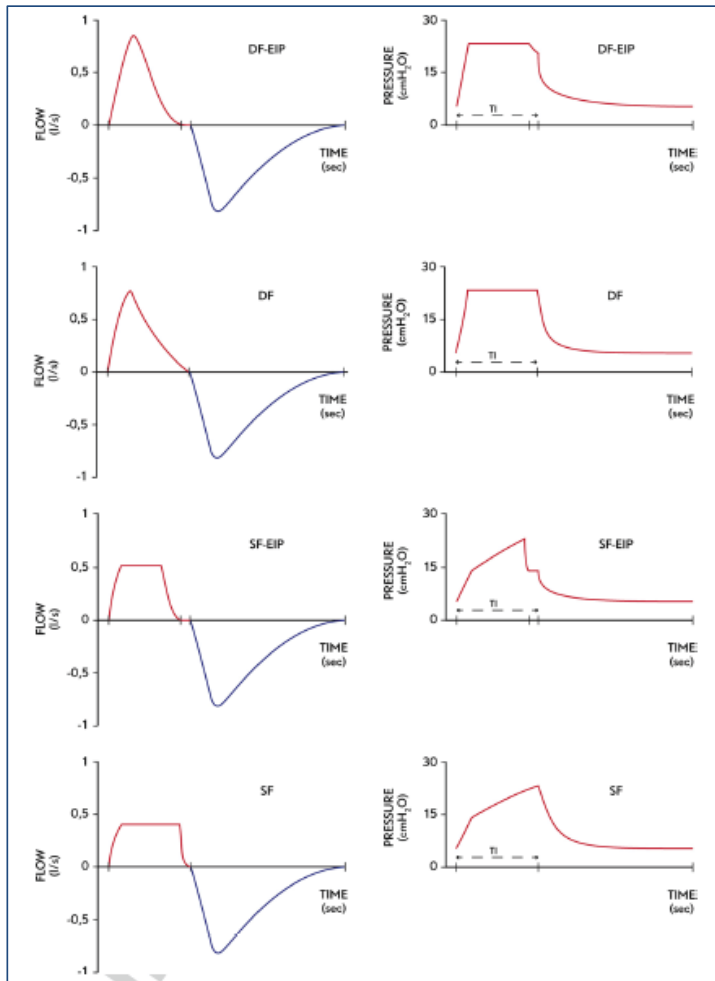


Figura 5. Modelo representativo de las diferentes morfologías de flujo estudiadas y sus respectivas curvas presión-tiempo. Todas con el mismo volumen corriente, frecuencia respiratoria, presión positiva al final de la expiración y relación inspiración:expiración. **DF-EIP:** flujo decelerado con un 10% de pausa teleinspiratoria, **DF:** flujo decelerado, **SF-EIP:** flujo cuadrado con un 10 % de pausa teleinspiratoria, **SF:** flujo cuadrado.

Figuras 6-9. Las siguientes figuras muestran en la pantalla del respirador Galileo las curvas de flujo y presión en los diferentes modos ventilatorios. En todos los modos igual VT, FR, PEEP y relación I/E.

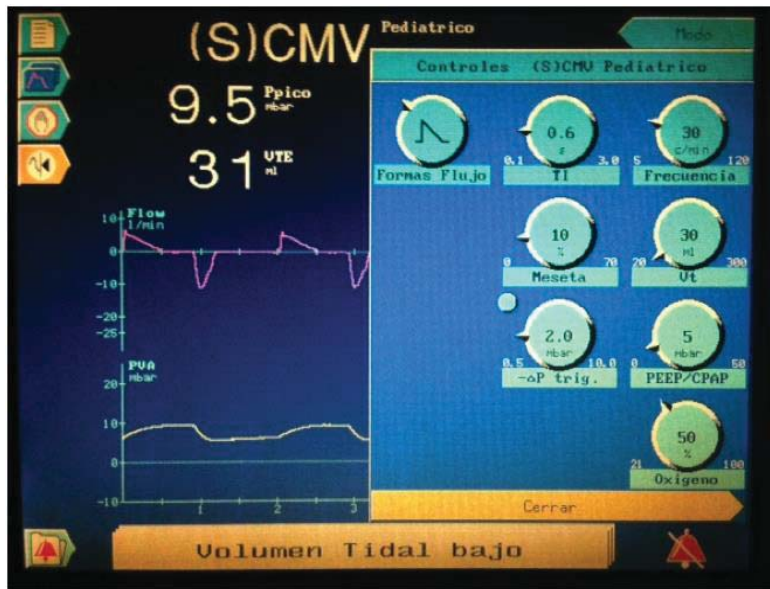


Figura 6. Flujo decelerado con un 10% de pausa teleinspiratoria.

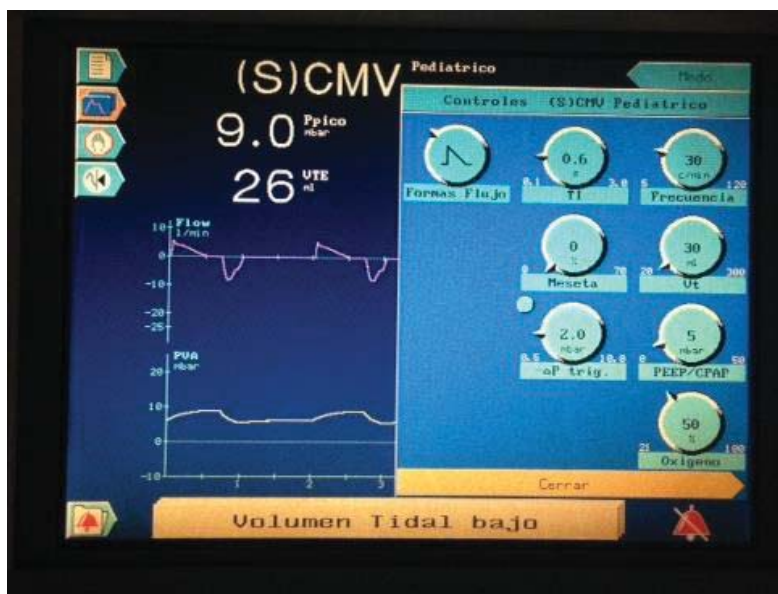


Figura 7. Flujo decelerado.

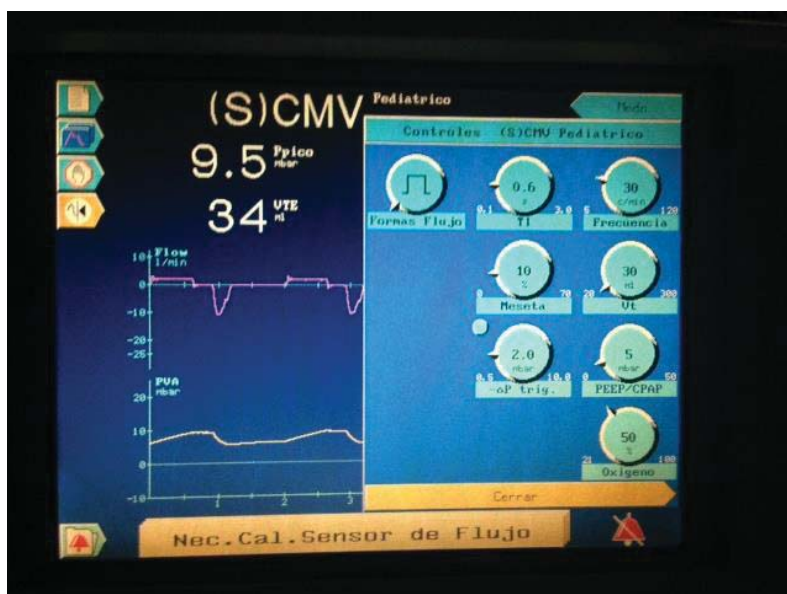


Figura 8. Flujo cuadrado con un 10 % de pausa teleinspiratoria.

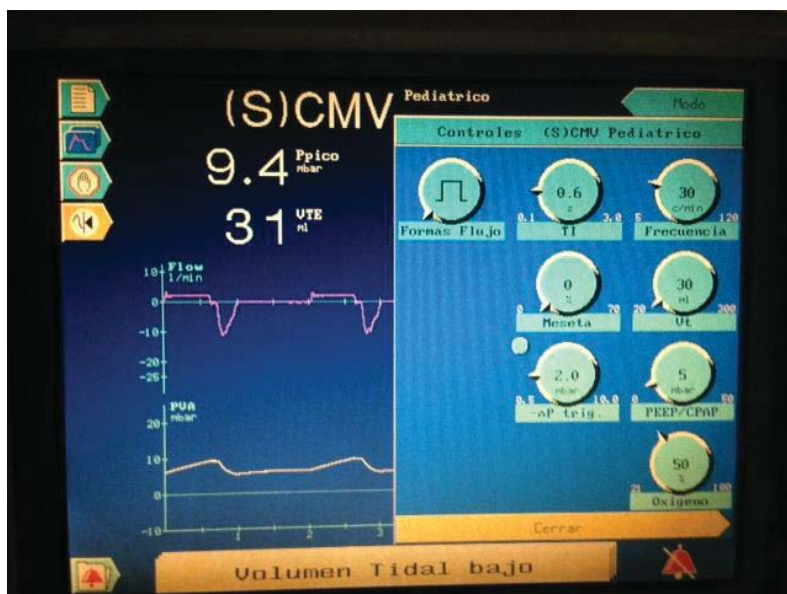


Figura 9. Flujo cuadrado.

Basándonos en los resultados de estudios previos (38) se estimó que sería necesario un total de 12 animales para detectar diferencias de presión arterial de oxígeno superiores a 15 mmHg entre el flujo cuadrado y decelerado, con una significación del 5% y una potencia del 80%.

Para prevenir la influencia de un modo sobre otro mientras se aplicaban todos los modos ventilatorios a un mismo animal, se diseñó una secuencia con todos los modos, empezando y finalizando con el mismo modo ventilatorio. Para poder aplicar cada modo ventilatorio 15 veces en total se determinaron las 12 posibles combinaciones, y las combinaciones fueron aplicadas a los 12 animales de manera randomizada. Las secuencias ventilatorias se muestran en la tabla 1.

| n | Sequence | n | Sequence |
|----|---|----|---|
| 1 | SF-DF-SF _{EIP} -DF _{EIP} -SF | 5 | SF-DF _{EIP} -DF-SF _{EIP} -SF |
| 2 | DF-DF _{EIP} -SF _{EIP} -SF-DF | 6 | SF _{EIP} -DF-DF _{EIP} -SF-SF _{EIP} |
| 3 | SF _{EIP} -DF _{EIP} -DF-SF-SF _{EIP} | 7 | DF-SF-SF _{EIP} -DF _{EIP} -DF |
| 4 | DF _{EIP} -SF _{EIP} -SF-DF-DF _{EIP} | 8 | DF _{EIP} -SF-SF _{EIP} -DF-DF _{EIP} |
| 9 | SF-SF _{EIP} -DF _{EIP} -DF-SF | 10 | DF-SF _{EIP} -DF _{EIP} SF-DF |
| 11 | SF _{EIP} -SF-DF _{EIP} -DF-SF _{EIP} | 12 | DF _{EIP} -SF _{EIP} -SF-DF-DF _{EIP} |

Tabla 1. Posibles combinaciones de secuencias ventilatorias randomizadas para los animales. SF: flujo cuadrado, DF: flujo decelerado, SF_{EIP}: flujo cuadrado con pausa teleinspiratoria, DF_{EIP}: flujo decelerado con pausa teleinspiratoria.



Figura 10. Animales de experimentación en diferentes secuencias ventilatorias.

Con el objetivo de asegurar unas condiciones de pulmón totalmente abierto (sin colapso alveolar) y para prevenir la aparición de colapso alveolar durante la experimentación, se realizó una maniobra de reclutamiento alveolar antes de empezar el protocolo ventilatorio experimental. Se realizó una maniobra de reclutamiento previamente descrita en la literatura (54) La maniobra de reclutamiento realizada consistió en la aplicación de una CPAP de 40 cmH₂O durante 10 segundos. Posteriormente a esta maniobra se ajustó un nivel de PEEP de 6 cmH₂O. Se comprobó la respuesta positiva a la maniobra de reclutamiento así como un adecuado ajuste del nivel de PEEP evaluando el gradient alveolo-arterial de oxígeno (279 ± 20 mmHg) en el control basal del primer modo ventilatorio en cada uno de los animales de estudio (55,56) Durante el resto de la experimentación no se realizaron nuevas maniobras de reclutamiento alveolar así como tampoco se realizaron modificaciones del nivel de PEEP. Con el objetivo de prevenir el des-reclutamiento alveolar, la secuencia de cambio de modo ventilatorio se realizó sin desconexiones del circuito respiratorio.

3.3.4. Monitorización respiratoria.

Se monitorizó: VE, FR, Csr, Raw, espacio muerto fisiológico (VD_{phy}), espacio muerto alveolar (VD_{alv}), relación espacio muerto fisiológico volumen corriente (VD_{phy}/VT), relación espacio muerto alveolar volumen corriente (VD_{alv}/VT), presión pico inspiratoria (PIP), presión media en vía aérea (Pawm), pH, PaO₂, PaCO₂ y SpO₂.

Los parámetros respiratorios VT y FR fueron obtenidos de los medidos por el respirador Galileo gold. Los valores de Csr y Raw se obtuvieron del monitor de capnografía NICO (Respironics, Wallingford, CT, USA). Asimismo se utilizó el monitor de capnografía volumétrica NICO para determinar el VD y sus componentes VD_{phys},

VDalv VDphys/VT y VDalv/VT. Este dispositivo ha sido ya utilizado en diversos estudios (57,58). El sensor de capnografía tipo “mainstream” (single-patient airway adapter, neonatal: 6312-00) se situó entre el tubo endotraqueal y la pieza en “Y” del circuito respiratorio (fig 11).

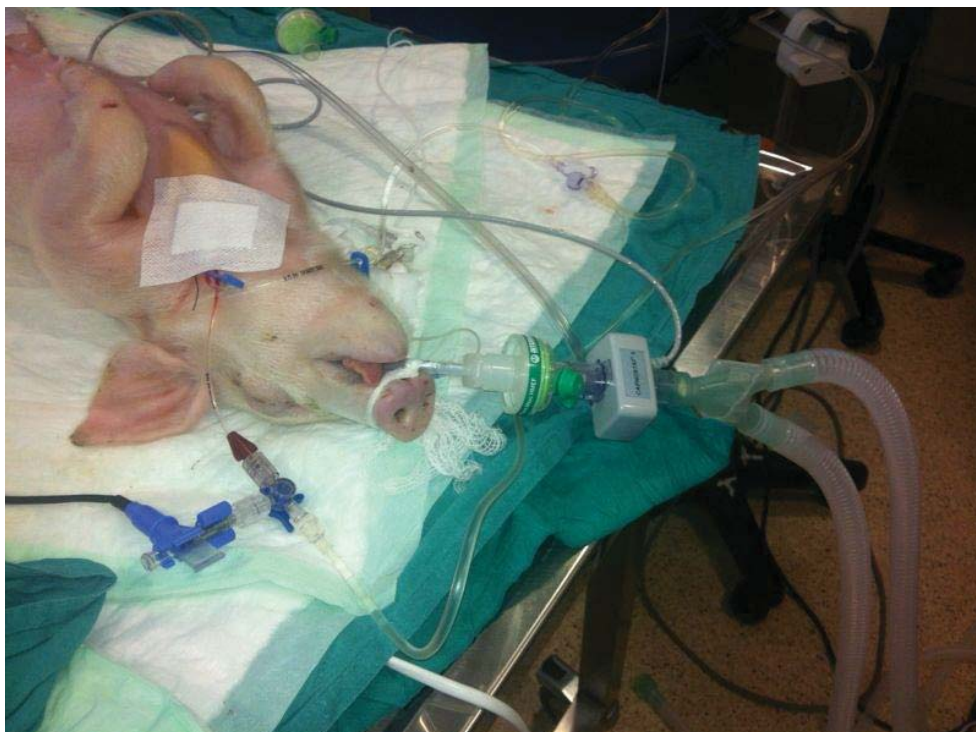
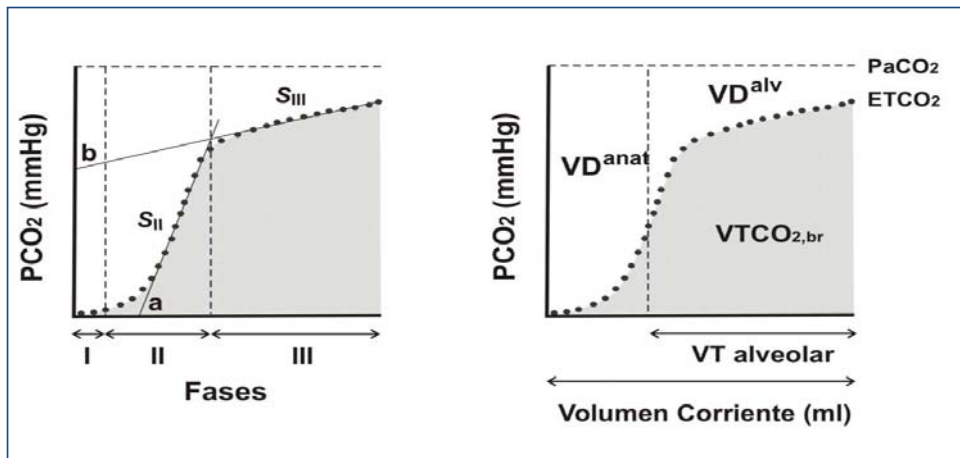


Figura 11. Sensor del monitor NICO. Sensor de capnografía tipo “mainstream” (single-patient airway adapter, neonatal: 6312-00) situado entre el tubo endotraqueal y la pieza en “Y” del circuito respiratorio.

La capnografía volumétrica determina la presión parcial de CO₂ espirado en relación con el volumen espirado. La figura 12, en su parte izquierda refleja un capnograma volumétrico normal en el que se distinguen tres fases. La fase I donde la presión (concentración) de CO₂ es de 0 mmHg, refleja el volumen espirado procedente

del VD anatómico. En la fase II se observa un ascenso rápido del CO_2 espirado que corresponde a la mezcla de gas del espacio muerto (sin CO_2) con gas alveolar (con CO_2) y la fase III o fase de meseta que corresponde exclusivamente al volumen de gas espirado de los alveolos. Como se puede observar en la parte derecha, siguiendo la técnica de Fowler, se separa el volumen corriente en el VD_{anat} (que corresponde a la fase I del y el inicio de la fase II) y V_{Talv} (que corresponde al final de la fase II y fase III) (59). Según la ecuación del gas alveolar de Bohr-Engelhoff el límite superior del gráfico está limitado por la PaCO_2 . Como se observa en la figura, el VD_{alv} sería el volumen de gas que genera el gradiente entre el CO_2 espirado (alveolar) y el arterial. El VD_{anat} sería el volumen espirado que no contiene CO_2 (fase I e inicio de la fase II) y el VD_{phy} la diferencia entre el VD_{anat} y el VD_{alv} (59).

Figura 12. Capnografía volumétrica.



La presión pico inspiratoria y la presión media en vía aérea se determinaron con el monitor NICO con el transductor de presión situado entre el tubo endotraqueal y la

pieza en “Y” del circuito respiratorio. La compliancia del sistema respiratorio fue calculada automáticamente por el monitor como $VT/(P_{mes}-PEEP)$.

Ventilación, oxigenación y estado ácido-base se determinaron mediante gasometrías arteriales (analizador de gases i-STAT® Analyzer (Abbott laboratorios, East Windsor, WJ, USA))

El registro de la saturación periférica de oxígeno (SpO_2 %) se realizó mediante pulsioximetría con el monitor básico DASH® 3000 (GE Healthcare).

3.3.5. Monitorización y manejo hemodinámico

Todos los parámetros hemodinámicos se recogieron en la posición supina referenciando la presión atmosférica a nivel medio-torácico.

Con el fin de controlar las variables hemodinámicas y la perfusión pulmonar, de modo que el manejo hemodinámico fuera idéntico en todos los animales, se optó por una monitorización avanzada (60) con el monitor PiCCO (Pulsion Medical System AG, Munchen, Germany). Este implica una menor invasividad con respecto a otros monitores de gasto cardiaco. Estudios experimentales recientes que han utilizado el monitor de gasto cardiaco PiCCO no han descrito limitaciones técnicas (61-62).

Con el PiCCO se monitorizó: índice cardiaco (IC), PAM, frecuencia cardiaca (FC), volumen global telediastólico (GEDI), volumen sistólico (VSI), variación de volumen sistólico (VVS) y agua extravascular pulmonar (EVLW). Los valores de IC, GEDI, CFI y ELWI se obtuvieron mediante termodilución transpulmonar, que se realiza con la administración de 3 bolos de 5ml de suero salino frío a través del catéter venoso central insertado en la vena yugular. La variación de temperatura se recoge por un sensor situado en la punta del cateter insertado en la arteria femoral, produciendo una curva de termodilución. El GC se calcula analizando la curva mediante la fórmula de Stewart-

Hamilton. El monitor también calcula el tiempo medio de tránsito (tMT) y el tiempo de caída exponencial (tCE). El tMT es definido como el tiempo en el que la mitad del volumen de indicador térmico recorre la distancia comprendida entre el punto de inyección (catéter venoso central) y el punto de detección (catéter arterial). El tCE sería el tiempo en el que el indicador térmico atraviesa el territorio pulmonar. En otras palabras, si consideramos 3 cámaras en serie (corazón derecho, territorio pulmonar y corazón izquierdo), el tCE representaría el tiempo correspondiente a la cámara más grande (el territorio pulmonar). El producto del GC y del tMT es el volumen de distribución del indicador térmico. Este volumen de distribución, también llamado Volumen Térmico Intra-Torácico (VTIT), es la suma del Volumen de Sangre Intra-Torácica (VSIT) y ELWI. El producto del GC y del tCE es el Volumen Térmico Pulmonar (VTP), que está constituido por Volumen de Sangre Pulmonar (VSP) y el ELWI. Por lo tanto, el volumen sanguíneo contenido en las cuatro cámaras cardíacas, llamado GEDI es fácilmente obtenido como la diferencia entre VTIT y VTP. Se ha demostrado que el VSIT es un 25% mayor que el GEDI. Por lo tanto, el VSIT es calculado como $1.25 \times \text{GEDI}$ y el ELWI será la diferencia entre VTIT y GEDI. El índice de permeabilidad vascular pulmonar se calcula mediante el cociente del ELWI y el VSP (60). El índice de función cardíaca (CFI) se calcula mediante el cociente del IC y el GEDI.

Las PAM, FC, VVS, VSI fueron registradas de manera continua mediante el análisis de la onda de pulso arterial. Las fórmulas utilizadas por el monitor PiCCO para el cálculo de estos parámetros son las siguientes:

$$\text{PAM} = \text{PAS} / 2\text{PAD}$$

$$\text{VVS} = \text{VS}_{\text{max}} - \text{VS}_{\text{min}} / \text{VS}_{\text{media}}$$

$$\text{VSI} = \text{IC} / \text{FC}$$

Durante la experimentación, se infundió de manera continua por vía intravenosa una

solución cristalóide (solución Ringer Lactato, 4-6 mL kg⁻¹ h⁻¹).

3.3.6. Análisis estadístico

Para minimizar el error y la variabilidad se calculó el valor medio de los últimos 10 minutos de cada uno de los modos ventilatorios para cada uno de los parámetros ventilatorios. Estos valores se consideraron representativos del efecto de modo ventilatorio (valor final), y además se tomaron como valor basal del siguiente modo ventilatorio (63). Los valores hemodinámicos y de gasometría arterial fueron la media de 4 medidas tomadas durante los últimos 10 minutos de cada modo ventilatorio.

Todos los datos fueron introducidos en el programa estadístico SPSS version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Se utilizó la prueba de Friedman para determinar la homogeneidad de varianzas. Para comparar las diferencias entre los valores finales e iniciales de las medidas en cada uno de los modos ventilatorios, y las diferencias entre los valores finales de los cuatro modos ventilatorios se realizó el análisis estadístico utilizando el test estadístico de Wilcoxon (64). Para identificar diferencias específicas de los valores finales entre los diferentes modos ventilatorios se utilizó la corrección de Bonferroni para fijar un riesgo tipo 1 con el nivel de significación elegido ($\alpha = 0,05$). Todos los valores durante el estudio son aportados como media \pm desviación típica (SD).

Resultados

4. Resultados

4.1 Efecto de la onda de flujo y la pausa espiratoria sobre la oxigenación.

No se produjeron diferencias significativas en oxigenación (PaO_2) entre los valores delta (basal – final) de cada uno de los cuatro modos ventilatorios del estudio (Tabla 2). No hubo diferencias en PaO_2 ($p = 0,19$) cuando se compararon los valores delta de los cuatro modos ventilatorios (tabla 2, figura 5). Tampoco se encontraron diferencias en la PaO_2 cuando se comparó los valores finales entre el flujo cuadrado y el flujo decreciente (276 ± 24 vs. 278 ± 24 respectivamente, $p = 0,77$). La pausa teleinspiratoria del 10% no produjo modificaciones en la PaO_2 ni con la onda de flujo cuadrada (SF, 276 ± 24 vs. SF_{EIP}, 283 ± 28 , $p = 0,25$) ni con la onda de flujo decreciente (DF, 278 ± 24 vs. DF_{EIP}, 279 ± 23 , $P = 0,17$), tabla 2.

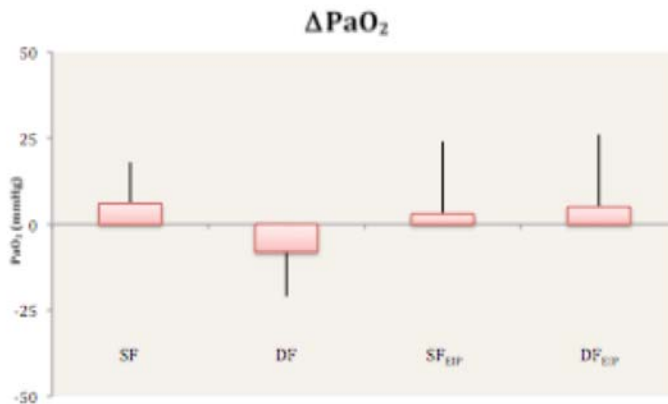


Figura 13. Efecto de la morfología de onda de flujo sobre la oxigenación (PaO_2).

Los datos son presentados como media \pm SD. Δ : valores final – basal. PaO_2 : presión arterial de oxígeno (mmHg). SF: flujo cuadrado, DF: flujo decelerado, SF_{EIP}: flujo cuadrado con pausa tele-inspiratoria, DF_{EIP}: flujo decelerado con pausa tele-inspiratoria. * si significativo, $p < 0,05$.

4.2. Efecto de la onda de flujo y la pausa espiratoria sobre la ventilación.

El comportamiento de la onda de flujo y la pausa teleinspiratoria sobre la ventilación fué idéntico al efecto sobre la oxigenación. No se produjeron diferencias significativas en PaCO_2 y $\text{VDalv}/\text{VTalv}$ entre los valores delta (basal – final) de cada uno de los cuatro modos ventilatorios (Figura 6). No se encontraron diferencias significativas en PaCO_2 ($p = 0,76$) y $\text{VDalv}/\text{VTalv}$ ($p = 0,16$) cuando se compararon los valores delta de los cuatro modos ventilatorios (tabla 2). No se encontraron diferencias entre flujo cuadrado y decreciente en PaCO_2 (42 ± 6 vs. 39 ± 5 respectivamente. $p = 0,42$) ni en $\text{VDalv}/\text{VTalv}$ ($0,19 \pm 0,1$ vs. $0,21 \pm 0,1$ respectivamente. $p = 0,33$), tabla 2. La pausa teleinspiratoria del 10% no produjo modificaciones en la PaCO_2 (SF, 42 ± 6 vs. SF_{EIP} , 38 ± 5 . $p = 0,16$) ni en la $\text{VDalv}/\text{VTalv}$ (SF, $0,19 \pm 0,1$ vs. SF_{EIP} , $0,21 \pm 0,1$. $p = 0,59$) con la onda de flujo cuadrada. Tampoco tuvo efectos sobre la PaCO_2 (DF, 39 ± 5 vs. DF_{EIP} , 39 ± 7 . $p = 0,53$) ni en la $\text{VDalv}/\text{VTalv}$ (DF, $0,21 \pm 0,1$ vs. DF_{EIP} , $0,20 \pm 0,1$. $p = 0,73$) con la onda de flujo decreciente, tabla 2.

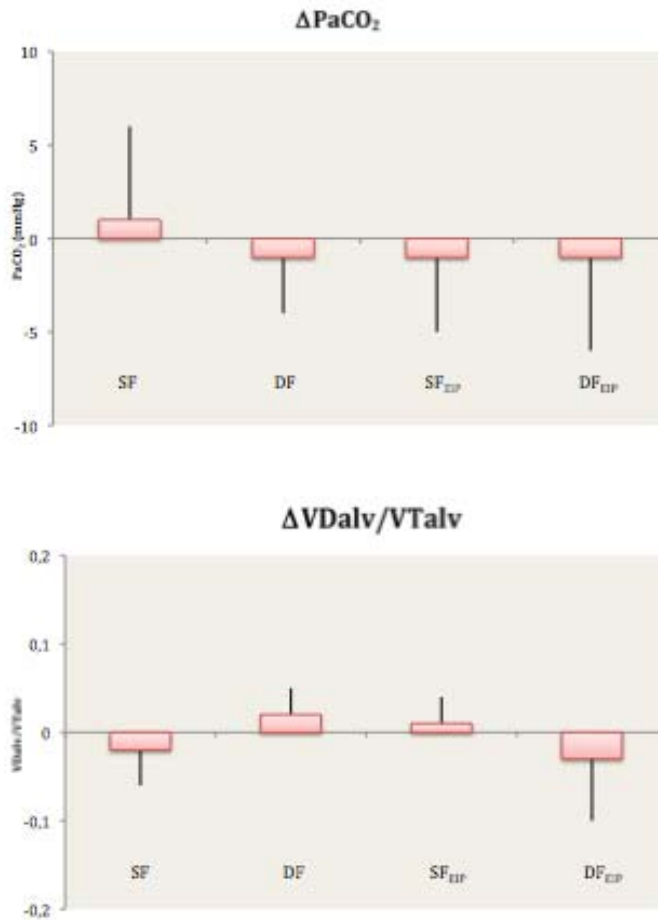


Figura 14. Efecto de la morfología de onda de flujo sobre la ventilación (ΔPaCO_2 y $\Delta\text{VDalv}/\text{VTalv}$). Los datos son presentados como media \pm SD. Δ : valores final – basal. PaCO_2 : presión arterial de anhídrido carbónico (mmHg). $\text{VDalv}/\text{VTalv}$: relación entre el espacio muerto alveolar y el volumen corriente alveolar. SF: flujo cuadrado, DF: flujo decelerado, SF_{EIP}: flujo cuadrado con pausa tele-inspiratoria, DF_{EIP}: flujo decelerado con pausa tele-inspiratoria. * si significativo, $p < 0,05$.

Tabla 2.- Parámetros de oxigenación y ventilación.

| | MODOS | Basal | Final | Diferencias entre Valores delta | | Diferencias entre valores delta de los cuatro modos. | Diferencias entre valores finales de SF y DF | Diferencias entre valores finales de SF y SF _{EIP} | Diferencias entre valores finales de DF y DF _{EIP} |
|--------------------------------------|-------------------|----------------|----------------|---------------------------------|---------|--|--|---|---|
| | | Media \pm SD | Media \pm SD | Media \pm SD | Valor p | Valor p | Valor p | Valor p | Valor p |
| PaO ₂ | SF _{EIP} | 274 \pm 22 | 283 \pm 28 | 8 \pm 22 | 0,58 | 0,19 | 0,77 | 0,25 | 0,17 |
| | DF _{EIP} | 275 \pm 26 | 279 \pm 23 | 5 \pm 21 | 0,75 | | | | |
| | SF | 269 \pm 25 | 276 \pm 24 | 7 \pm 18 | 0,36 | | | | |
| | DF | 281 \pm 22 | 278 \pm 24 | -4 \pm 17 | 0,27 | | | | |
| PaCO ₂ | SF _{EIP} | 39 \pm 4 | 38 \pm 5 | -1 \pm 4 | 0,54 | 0,76 | 0,42 | 0,16 | 0,53 |
| | DF _{EIP} | 40 \pm 7 | 39 \pm 7 | -1 \pm 5 | 0,62 | | | | |
| | SF | 39 \pm 6 | 42 \pm 6 | 1 \pm 5 | 0,27 | | | | |
| | DF | 39 \pm 6 | 39 \pm 5 | 0 \pm 3 | 0,74 | | | | |
| VD _{alv} /VT _{alv} | SF _{EIP} | 0,20 \pm 0,1 | 0,21 \pm 0,1 | 0,01 \pm 0,05 | 0,46 | 0,16 | 0,33 | 0,59 | 0,73 |
| | DF _{EIP} | 0,22 \pm 0,1 | 0,20 \pm 0,1 | -0,05 \pm 0,03 | 0,51 | | | | |
| | SF | 0,20 \pm 0,1 | 0,19 \pm 0,1 | -0,01 \pm 0,04 | 0,12 | | | | |
| | DF | 0,20 \pm 0,1 | 0,21 \pm 0,1 | 0,04 \pm 0,02 | 0,09 | | | | |

Tabla 2. Datos presentados como media \pm SD. Delta: valores final – basal. SF: flujo cuadrado, DF: flujo decreciente, SF_{EIP}: flujo cuadrado con pausa tele-inspiratoria, DF_{EIP}: flujo decelerado con pausa tele-inspiratoria. PaO₂: tensión de oxígeno arterial (mmHg), PaCO₂: tensión arterial de dióxido de carbono (mmHg), VD_{alv}/VT_{alv}: relación espacio muerto alveolar volumen corriente alveolar. * si significativo, p < 0,05.

4.3 Efecto de la onda de flujo y la pausa espiratoria sobre la mecánica respiratoria.

La ventilación con las dos diferentes ondas de flujo utilizadas durante la experimentación (cuadrada y decelerada) con o sin pausa teleinspiratoria no produjo diferencias significativas en los valores delta (final – basal) de la Pawm, PIP y Crs (tabla 3). Al igual que con la oxigenación y ventilación no se encontraron diferencias entre flujo cuadrado y decreciente en Pawm (13 \pm 2 vs. 14 \pm 1 respectivamente. p = 0,69),

PIP (23 ± 7 vs. 22 ± 2 respectivamente. $p = 0,68$) ni en la Crs ($3,5 \pm 0,4$ vs. $3,5 \pm 0,5$ respectivamente. $p = 0,73$), tabla 3. La pausa teleinspiratoria del 10% no produjo modificaciones en la Pawm (SF, 13 ± 2 vs. SF_{EIP}, 13 ± 1 . $p = 0,72$), la PIP (SF, 23 ± 7 vs. SF_{EIP}, 21 ± 2 . $p = 0,47$) ni en la Crs (SF, $3,5 \pm 0,4$ vs. SF_{EIP}, $3,5 \pm 0,6$. $p = 0,87$) con la onda de flujo cuadrada. Tampoco tubo efectos sobre la Pawm (DF, 14 ± 1 vs. DF_{EIP}, 13 ± 2 . $p = 0,22$), la PIP (DF, 22 ± 2 vs. DF_{EIP}, 21 ± 1 . $p = 0,44$) ni en la Crs (DF, $3,5 \pm 0,5$ vs. DF_{EIP}, $3,6 \pm 0,2$. $p = 0,36$) con la onda de flujo decreciente, tabla 3.

| | SF | DF | SF _{EIP} | DF _{EIP} | Diferencias entre valores delta de los cuatro modos. | Diferencias entre valores finales de SF y DF | Diferencias entre valores finales de SF y SF _{EIP} | Diferencias entre valores finales de DF y DF _{EIP} |
|------|---------------|---------------|-------------------|-------------------|--|--|---|---|
| | | | | | Valor p | Valor p | Valor p | Valor p |
| Pawm | 13 ± 2 | 14 ± 1 | 13 ± 1 | 13 ± 2 | 0,56 | 0,69 | 0,72 | 0,22 |
| PIP | 23 ± 7 | 22 ± 2 | 21 ± 2 | 21 ± 1 | 0,51 | 0,68 | 0,47 | 0,44 |
| Crs | $3,5 \pm 0,4$ | $3,5 \pm 0,5$ | $3,5 \pm 0,6$ | $3,6 \pm 0,2$ | 0,39 | 0,73 | 0,87 | 0,36 |

Tabla 3. Parámetros de mecánica respiratoria. Datos presentados como media \pm SD.

Delta: valores final – basal. SF: flujo cuadrado, DF: flujo decreciente, SF_{EIP}: flujo cuadrado con pausa tele-inspiratoria, DF_{EIP}: flujo decelerado con pausa tele-inspiratoria. Pawm: presión media en vía aérea (cm H₂O) PIP: presión pico intrapulmonar (cm H₂O), Crs: compliancia del sistema respiratorio (ml cm H₂O⁻¹). * si significativo, $p < 0,05$.

4.4 Efecto de la onda de flujo y la pausa espiratoria sobre la hemodinámica.

De manera congruente con los efectos de la ventilación con las dos diferentes ondas de flujo utilizadas durante la experimentación (cuadrada y decelerada) con o sin pausa teleinspiratoria sobre la mecánica respiratoria, todos los animales mantuvieron estabilidad hemodinámica durante toda la experimentación, sin que los cuatro modos ventilatorios produjeran diferencias significativas en la media de los valores finales de IC ($p = 0,36$), PAM ($p = 0,89$) y FC ($p = 0,56$). Tabla 4.

| | SF | DF | SF _{EIP} | DF _{EIP} | Diferencias entre los valores finales de los cuatro modos. Valor p |
|-----|------------|------------|-------------------|-------------------|--|
| IC | 5,31 ± 1,6 | 5,15 ± 0,9 | 5,23 ± 1,2 | 5,59 ± 1,7 | 0,36 |
| PAM | 75 ± 12 | 83 ± 12 | 82 ± 16 | 81 ± 11 | 0,89 |
| FC | 120 ± 30 | 116 ± 32 | 131 ± 23 | 127 ± 16 | 0,56 |

Tabla 4. Parámetros hemodinámicos. Datos presentados como media ± SD. CI: índice cardiaco ($\text{ml min}^{-1} \text{m}^2 \text{}^{-1}$), PAM: presión arterial media (mm Hg), FC: frecuencia cardiaca (lpm). * si significativo, $p < 0,05$.

Discusión

Este estudio demuestra por primera vez que no existen diferencias en oxigenación (PaO_2), ventilación (PaCO_2 , $\text{V}_{\text{Dalv}}/\text{V}_{\text{Talv}}$), mecánica pulmonar (Crs) y hemodinámicas (CI) entre el flujo inspiratorio cuadrado y decelerado en este modelo experimental de cerdo recién nacido con pulmón sano. Los mismos resultados se obtuvieron cuando se ajustó una pausa teleinspiratoria corta (10%) al tiempo inspiratorio en los flujos cuadrado y decelerado.

Históricamente el modo ventilatorio intraoperatorio de elección en el paciente neonato ha sido el modo controlado por presión. La elección de este modo ventilatorio ha estado marcado fundamentalmente por dos motivos. Primero, por la limitación de las máquinas de anestesia de generaciones previas para asegurar la administración del volumen corriente pautado y segundo, por la creencia de que el flujo decelerado mejoraba la relación ventilación/perfusión con respecto al flujo cuadrado al mejorar la redistribución del gas intrapulmonar. Sin embargo la VCP no está exenta de complicaciones debidas a la dependencia del VT insuflado a la Crs. Cambios en la Crs, muy frecuentes durante el intraoperatorio, hacen que el VT no sea constante. Aunque la literatura sobre cual es el modo ventilatorio perioperatorio de elección es todavía escasa, son cada vez más las publicaciones que recomiendan la utilización de VCV en cuidados críticos del paciente neonato, al disminuir la morbilidad y mortalidad (23). De entre las complicaciones del uso del VCV durante el intraoperatorio estaba la dificultad para entregar con precisión el VT pautado, debido a que este dependía del flujo de gas fresco y de la Crs. Las nuevas máquinas han demostrado administrar de manera precisa el VT administrado ya que están diseñadas para compensar los cambios producidos por la variaciones de flujo de gas fresco así como para compensar los cambios de VT debido a la diferente compresión de un volumen de gas producido

por los cambios de Crs (21). Por tanto, parece razonable que el modo VCV pudiera ser también el modo ventilatorio intraoperatorio de elección.

La segunda razón que justifica la utilización de la PCV sobre la VCV es la creencia de que el flujo decelerado produce una mejor redistribución del gas intrapulmonar, debido a que la mayor parte del VT es entregado durante la primera fase de la inspiración como consecuencia del elevado flujo inicial. Esta entrega inicial del VT se acompaña de mayor presión media en vía aérea, lo que favorecería el reclutamiento alveolar y la redistribución y la difusión de gas. Este efecto es particularmente importante en alveolos con elevada constante de tiempo (31, 65). Esto se refleja en una mejor relación ventilación perfusión. Varios trabajos (31-38, 66-70) han estudiado las diferencias entre flujo cuadrado y flujo decelerado en términos de mecánica respiratoria, intercambio de gases y estabilidad hemodinámica. La mayoría de estos trabajos están realizados sobre pulmones muy heterogéneos (con lesión pulmonar aguda), tanto clínicos como experimentales sobre pulmón de adulto. Sin embargo los resultados son contradictorios y las metodologías utilizadas diferentes.

5.1. Efectos de la morfología de la onda.

Con el objetivo de demostrar que no existen diferencias exclusivamente relacionadas con el flujo cuando ventilamos pulmones sanos de neonato, en nuestro trabajo se ventilaron a los animales en modo VCV con dos morfologías de onda de flujo diferente, cuadrada y decelerada tras una maniobra de reclutamiento y ajuste de un nivel de PEEP, manteniendo constante la relación I/E, el VT y la FR.

En nuestro trabajo hemos demostrado que no existen diferencias en oxigenación (PaO_2), ventilación (PaCO_2 , $\text{V}_{\text{Dalv}}/\text{VT}$), mecánica respiratoria (Crs) y hemodinámica (IC) entre el flujo cuadrado y el flujo decelerado durante la ventilación de pulmón de

neonato. Durante la ventilación mecánica, el sistema respiratorio del paciente neonato es muy susceptible al colapso alveolar (71-73) favoreciendo la heterogeneidad pulmonar.

A diferencia de la mayoría de trabajos publicados donde comparan ambas morfologías de onda de flujo, nosotros realizamos una maniobra de reclutamiento (54) previo al inicio de la experimentación para asegurar una situación de pulmón abierto homogéneo, confirmado por un gradiente alveolo-arterial de oxígeno normal, y establecimos un nivel de PEEP de 6 cmH₂O para prevenir el re-colapso alveolar (74,75). Se ha demostrado mediante tomografía que la aplicación de un nivel de PEEP de 5 cmH₂O evita la formación de nuevas atelectasias en el paciente neonato con pulmón sano (76). En esta situación de pulmón abierto homogéneo, los beneficios del reclutamiento alveolar asociados al aumento de la presión media en vía aérea del flujo decelerado desaparecen (67,68) La no existencia de diferencias de Crs entre el flujo cuadrado y decelerado tras una maniobra de reclutamiento, a pesar de las diferencias en Pawm, tanto en nuestro trabajo como en otros (66) favorece nuestra hipótesis ya que si la mayor Pawm hubiera generado reclutamiento de alveolos colapsados se hubiera producido un incremento de la Crs.

Es importante mencionar que la maniobra de reclutamiento alveolar realizada y el ajuste de un nivel de PEEP “suprafisiológico” para un pulmón sano de neonato, como los utilizados en este estudio, para mantener la situación de pulmón abierto no son comunes en la práctica clínica diaria. Esto es debido al supuesto riesgo aumentado de barotrauma del pulmón de neonato como consecuencia de la sobredistensión. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que para generar barotrauma en pulmones de pequeño tamaño se requieren presiones mayores a las normalmente utilizadas cuando se recluta pulmón sano tamaño, incluso con ausencia de caja torácica (75).

Nuestros resultados son similares a los obtenidos en otros estudios. Kocis et al (38) no encontraron diferencias en PaO_2 , PaCO_2 , PAM y GC al comparar flujo cuadrado y decelerado durante el postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca en niños de 5.5 Kg con pulmón sano. Al igual que nosotros, en todos los pacientes se estableció un nivel de PEEP pero de 2-3 cmH_2O . Smith et al (77) compararon 4 morfologías de onda de flujo (cuadrada, sinusoidal, creciente y decelerada) en 7 animales adultos con pulmón sano. No encontraron diferencias significativas ni en intercambio de gases (PaO_2 y PaCO_2), ni hemodinámicas (GC, PAM), ni en mecánica respiratoria (Pawm , VD/VT). Markström et al (66) compararon flujo cuadrado y decelerado en 13 cerdos con ALI. Al igual que en nuestro trabajo, realizaron una maniobra de reclutamiento alveolar previo al inicio de la experimentación con el objetivo calcular el nivel de PEEP óptimo. Compararon ambos flujos con el nivel de PEEP óptimo y progresivamente con niveles menores de PEEP. Contrariamente a su hipótesis inicial no encontraron diferencias en la PaO_2 , posiblemente justificado por la realización de la maniobra de reclutamiento, a pesar de encontrar diferencias en la Pawm (67,68). Esta justificación quedó reforzada al no observar tampoco diferencias en la CRF. Sin embargo, los niveles de PaCO_2 fueron significativamente menores con flujo decelerado, indicando una mejor ventilación alveolar.

Más recientemente, Roth et al (37) compararon la distribución del gas intrapulmonar entre PCV y VCV mediante tomografía a nivel experimental en 16 ovejas con SDRA. En su trabajo realizaron un aumento progresivo del nivel de PEEP partiendo de una PEEP de 0 cmH_2O hasta un nivel de PEEP de 21 cmH_2O con el objetivo de valorar ambos flujos en diferentes condiciones de reclutabilidad pulmonar. En su trabajo, al igual que nosotros, no encontró diferencias en la PaO_2 ni siquiera con los niveles más bajos de PEEP, donde el flujo decelerado debiera producir una mejor PaO_2 al generar mayor

Pawm. Al igual que Markström et al (66) aunque de manera no significativa, la PaCO_2 fue menor con flujo decelerado. Estos resultados clínicos fueron sustentados por las imágenes tomográficas, las cuales no mostraron diferencias en la distribución del gas intrapulmonar ni al final de la inspiración ni al final de la expiración. Estos mismos resultados tomográficos son los que también había obtenido Edibam et al (69) en 5 pacientes con ALI. La ventilación con flujo cuadrado o decelerado no producía diferencias en la distribución del gas intrapulmonar.

Contrariamente a estos dos trabajos, Prella et al (78) si que encontró diferencias de la redistribución de gas en las imágenes tomográficas al comparar ambos modos ventilatorios. Encontró que en el corte más apical del ápex había una mínima disminución de la parte no aireada con el flujo decelerado. Sin embargo este estudio fue criticado porque los resultados no fueron acompañados de las imágenes tomográficas. Dembinski et al (36) compararon la distribución del gas intrapulmonar con la técnica de múltiples gases inertes (MIGET) entre PCV, VCV con flujo cuadrado y VCV con flujo decelerado en 18 cerdos con ALI. Al igual que en los trabajos previamente expuestos, establecieron un nivel de PEEP. Sorprendentemente y contrario a su hipótesis, encontró una mejor PaO_2 durante la ventilación con flujo cuadrado, justificado por una mejoría de la relación V/Q . En su discusión especularon que esto es debido a que tras el reclutamiento inicial de alveolos con elevadas constantes de tiempo es necesario un flujo adecuado al final de la inspiración, como ocurre con el flujo cuadrado, para conseguir una ventilación adecuada en estas aéreas. Al igual que otros trabajos, no encontraron diferencias significativas en la PaCO_2 pero si una disminución de la VD/VT con el flujo decelerado.

Contrariamente a nuestros resultados y a los resultados de los trabajos expuestos previamente, otros trabajos si que han encontrado diferencias entre el flujo cuadrado

y el flujo decelerado. Todos ellos en pulmón lesionado y por lo tanto heterogéneo.. Al-Saady (31) comparó flujo cuadrado y decelerado en 14 pacientes. Encontró que el flujo decelerado mejoraba la oxigenación (mejor PaO_2), la Crs y disminuía el espacio muerto (menor VD/VT) sin encontrar diferencias significativas en la PaCO_2 . Estos cambios no estuvieron relacionados con cambios en el GC. Davis et al (32) también comparó flujo cuadrado y flujo decelerado en 25 pacientes con ALI. Al igual que nosotros comparó VCV con flujo cuadrado y decelerado incluyendo también un grupo de PCV. No encontró diferencias entre PCV y VCV con flujo decelerado. Sin embargo, observó que ambos flujos decelerados comparados con el flujo cuadrado mejoraban significativamente PaO_2 , observando también una menor relación VD/VT , aunque de manera no significativa. Justificaron estos resultados por la mayor Pawm que favorecía el reclutamiento alveolar, la redistribución y la difusión de gas. Previendo además la sobredistensión de alveolos colapsados debido a una menor PIP. Todo esto sin afectar al GC.

Excepto en nuestro trabajo y en el de Smith et al (77) realizados sobre pulmón sano (Kocis et al solo midió PaCO_2), en el resto de trabajos donde se evalúa la PaCO_2 y la VD/VT se observa que, existan o no diferencias significativas la tendencia es hacia una menor PaCO_2 y una mejor relación VD/VT durante la ventilación con flujo decelerado. Estos resultados que aparecen en pulmones lesionados (heterogéneos), y por tanto posiblemente con diferentes constantes de tiempo de llenado alveolar, pueden estar justificados por la teoría del tiempo medio de distribución o mean distribution time (MDT) descrita por Aboad (49) que establece que cuanto mayor sea el tiempo en el que el gas fresco está en el alveolo (como ocurre con el flujo decelerado al tener un mayor flujo inicial), mayor será la difusión del CO_2 y por lo tanto mayor la eliminación de CO_2 .

Recientemente se ha demostrado que la presencia de un flujo de gas al final de la inspiración puede ser un factor determinante para la eliminación del CO₂. Aboad et al (79) han demostrado que la presencia de un flujo de gas elevado al final de la inspiración favorece la eliminación de CO₂, y que la ausencia de flujo al final de la inspiración empeora la eliminación de CO₂. Este efecto del flujo al final de la inspiración puede equilibrar los efectos beneficiosos de la eliminación de CO₂ al aumentar el tiempo medio de distribución. Los autores demostraron que este efecto podría tener especial relevancia en pulmones sanos, pudiendo esto explicar las diferencias entre los resultados obtenidos en nuestro trabajo y el de Smith et (77) al con respect al resto de trabajos realizados sobre pulmón heterogéneo (79).

5.2. Efectos de la pausa teleinspiratoria

Otro de los objetivos descritos en este trabajo era evaluar los efectos sobre la relación ventilación perfusión de la pausa teleinspiratoria en la ventilación neonatal ya que a día de hoy no están descritos en la literatura.

Con el objetivo de valorar los efectos de la pausa teleinspiratoria sobre la oxigenación y la ventilación se añadió un tiempo de pausa inspiratoria del 10% a ambos flujos sin modificar la relación I/E. Con los resultados obtenidos en este trabajo demostramos que una pausa teleinspiratoria del 10% no producía cambios en la oxigenación (PaO₂) y en la ventilación (PaCO₂, VD/VT).

Al igual que los estudios previos (47,48), no encontramos diferencias in oxigenación. La no mejoría de la oxigenación con la pausa inspiratoria está sobradamente demostrada en la literatura ya que la presión generada durante la pausa inspiratoria, conocida como presión meseta no genera un mayor reclutamiento alveolar.

Sin embargo, y a diferencia de todos los estudios previos realizados en pulmón

lesionado o heterogéneo (47-50,80) que estudian los efectos de la pausa inspiratoria sobre la eficiencia de la ventilación, no encontramos diferencias significativas. Los mecanismos fisiológicos por los cuales la pausa mejora la ventilación alveolar son dos. Primero, un tiempo de pausa adecuado favorece la redistribución de gas fundamentalmente en pulmones heterogéneos donde están presentes alveolos con diferente constante de tiempo de llenado alveolar. Una mejor redistribución del gas mejorará la relación ventilación perfusión. La mejor relación ventilación perfusión disminuirá la $VD_{alv}/V_{T_{alv}}$. Segundo, el ajuste de una pausa inspiratoria puede producir un aumento del tiempo inspiratorio si la relación inspiración:expiración no se mantiene constante. El mayor tiempo inspiratorio asociado a la pausa generará un aumento del tiempo medio de distribución, que como se ha explicado anteriormente producirá una mejoría de la ventilación alveolar.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo, a diferencia de los resultados de los estudios previos realizados sobre pulmón lesionado se justifican primero porque la ventilación se realizó sobre un pulmón homogéneo donde no hay diferencias en la constante de tiempo de llenado alveolar y por tanto no se produjo redistribución del gas. Y segundo, porque durante toda la experimentación se mantuvo constante la relación inspiración:expiración. Esto hizo que la pausa inspiratoria no generara un aumento del tiempo medio de distribución.

Nuestros resultados también difieren con el único trabajo que a día de hoy había demostrado que la pausa inspiratoria mejora la ventilación en pulmón sano (50). Estas diferencias se justifican por la metodología aplicada durante la experimentación. En su trabajo el ajuste de la pausa inspiratoria incrementó el tiempo inspiratoria aumentando así el tiempo medio de distribución.

Este es el primer trabajo que compara los efectos de diferentes morfologías de onda de flujo inspiratoria (cuadrada vs. decelerada) en pulmón sano de neonato. Algunos de los resultados obtenidos en este trabajo coinciden con resultados de trabajos clínicos y experimentales recientes en adultos que demuestran que no hay diferencias en la oxigenación entre los flujos cuadrado y decelerado. Los resultados obtenidos en nuestro trabajo se justifican por la homogeneidad del pulmón secundaria a la maniobra de reclutamiento y ajuste de un nivel de PEEP. La situación de ventilación sobre pulmón homogéneo que evita la presencia de alveolos con diferente constante tiempo en nuestra experimentación hizo que no encontramos diferencias en la ventilación (PaCO_2 and VD/VT) entre los flujos, a diferencia de los trabajos previamente publicados. Además, el ajuste de una pausa teleinspiratoria del 10% no afectó a la ventilación. Nuestros resultados sugieren que es posible que un aumento del tiempo medio de distribución no disminuya el efecto espacio muerto en pulmones sanos sin diferencias en la constante de tiempo alveolar cuando la relación inspiración:expiración no se modifica.

Estos resultados, junto con la precisión de las nuevas máquinas de anestesia de administrar el VT pautado en el modo controlado por volumen, pueden convertir al este modo ventilatorio en el modo ventilatorio de elección, y al flujo cuadrado en una alternativa válida durante la ventilación intraoperatoria del paciente neonato.

5.3. Limitaciones del estudio

Como todo trabajo de investigación este trabajo no está exento de limitaciones que deben ser mencionadas.

En primer lugar, este es un trabajo experimental que puede limitar la aplicación de los

resultados obtenidos a un escenario clínico real con un paciente neonato.

En segundo lugar, este trabajo examinó a un número pequeño de animales y por lo tanto puede no tener la suficiente potencia estadística para detectar pequeñas diferencias de algunas de las variables a estudio.

En tercer lugar, actualmente no hay una indicación para realizar de manera rutinaria maniobras de reclutamiento y ajustar niveles suprafisiológicos de presión positiva al final de la espiración durante el manejo intraoperatorio del paciente neonato con pulmón sano. La no realización de estas maniobras no garantiza la homogeneidad pulmonar. En situaciones de no homogeneidad pulmonar el flujo decelerado podría favorecer el reclutamiento alveolar, mejorar la redistribución de gas y producir una mejor relación ventilación perfusión.

Por último, los monitores utilizados durante la experimentación no están completamente validados para realizar mediciones en cerdos recién nacidos. De todas formas, fueron utilizados para todos los animales en todos los modos ventilatorios, considerando que el porcentaje error inherente de la medición fue similar para los cuatro modos utilizados durante la experimentación.

Conclusiones

En este modelo experimental de ventilación en pulmón sano de neonato:

1. No hay diferencias en oxigenación (PaO_2) entre el flujo cuadrado y decelerado cuando se mantiene una condición de pulmón abierto homogéneo debido a que las diferentes ondas de flujo no generan diferencias en la presión media en vía aérea y por tanto en reclutamiento alveolar.
2. No hay diferencias en ventilación (PaCO_2 y $\text{V}_{\text{Dalv}}/\text{V}_{\text{Talv}}$) entre el flujo cuadrado y decelerado cuando se mantiene una condición de pulmón abierto homogéneo donde parece razonable que no existan diferencias en la constante de tiempo alveolar.
3. El ajuste de una pausa tele-inspiratoria no tiene efectos sobre la oxigenación (PaO_2) en situación de pulmón abierto homogéneo al no generar un mayor reclutamiento alveolar.
4. El ajuste de una pausa tele-inspiratoria no tiene efectos sobre la ventilación (PaCO_2 y $\text{V}_{\text{Dalv}}/\text{V}_{\text{Talv}}$) en situación de pulmón abierto homogéneo donde parece razonable que no existan diferencias en la constante de tiempo alveolar y por tanto no se produce diferencias en la redistribución de gas intraalveolar.
5. Ninguno de los modos utilizados, ventilación con flujo cuadrado o decelerado con o sin pausa tele-inspiratoria tiene efectos sobre el reclutamiento alveolar en una situación de pulmón abierto homogéneo donde no existen diferencias en las presiones intrapulmonares. La no existencia de diferencias en reclutamiento alveolar se confirma por la no existencia de diferencias tanto en la oxigenación como en la compliancia del sistema respiratorio.
6. La ventilación con flujo cuadrado o decelerado con o sin pausa tele-inspiratoria no produce diferencias hemodinámicas tiene efectos sobre el reclutamiento alveolar en una situación de pulmón abierto homogéneo donde no existen diferencias en las presiones intrapulmonares.

Bibliografía

1. García-Fernández J, Pérez J, De La Oliva P, Barrio MI, Goldman L. Principales diferencias ventilatorias del paciente pediátrico frente al adulto. En: García Fernández J, Goldman L y Belda J. editores. Ventilación no invasiva en el paciente quirúrgico pediátrico. Cersa, Madrid. 2006; p.7-10.
2. García-Fernández J. Optimal PEEP-What we can learn from Neonates. Clinical Window Journal (serie en Internet) 2006 Diciem; 22: (aprox 4 p.). Disponible en: http://www.clinicalwindow.net/cw_issue_22_art3.htm.
3. Motoyama E. At: Bissonnette B, Dalens B eds. Pediatric Anesthesia: Principles and practice. New York: McGraw Hill; 2002: 45-75.
4. Vandermeersch E. Thoracic surgery: anesthetic considerations and postoperative management. En: B. Bissonnette and B. Dalens editors. Pediatric anesthesia: principles and practice. McGraw-Hill, New York. 2002.
5. Von Ungern-Sternberg BS, Habre W. Pediatric anesthesia--potential risks and their assessment: part II. Paediatr Anaesth. 2007; 17:311-20.
6. Edomwonyi NP, Ekwere IT, Egbekun R, Eluwa B. Anesthesia-related complications in children. Middle East J Anesthesiol. 2006 Jun; 18(5): 915-27.
7. Bhananker SM, Ramamoorthy C, Geiduschek JM, Posner KL, Domino KB, Haberkern CM, Campos JS, Morray JP. Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry. Anesth Analg. 2007; 105:344-50.
8. Dimitriou G, Greenough A, Endo A, Cherian S, Rafferty GF: Prediction of extubation failure in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 86: F32-5.
9. Chuliá V, Belda FJ (eds). Ventilación pulmonar artificial. Madrid: Asturasa, 1987.
10. Kirby RR, Smith RA, Desautells DA. Mechanical Ventilation. 2nd Ed. New York:

- Churchill Livingstone, 1989.
11. Lemaire F (ed). Mechanical ventilation. Berlín: Springer-Verlag, 1991.
 12. Tobin M. Principles and practice of mechanical ventilation. New York: McGraw-Hill, 1994.
 13. Mushin WW, Rendell-Baker L, Thompson PW, Mapleson WW. Automatic ventilation of the lungs. 3d ed. Oxford: Blackwell Scientific Publishers, 1980: 62-166.
 14. Chatburn RL. A new system for understanding mechanical ventilators. *Respir Care* 1991; 36:1123-55.
 15. Marini JJ, Ravenscraft SA. Mean airway pressure: Physiologic determinants and clinical importance-Part 1. *Crit Care Med* 1992; 20: 1461-1472.
 16. Marini JJ, Ravenscraft SA. Mean airway pressure: Physiologic determinants and clinical importance-Part 2. *Crit Care Med* 1992; 20: 1604-1616.
 17. García-Fernández J. Peculiaridades de la ventilación mecánica en anestesia pediátrica. *Rev Mex Anesthesiol* 2006; 29: 269-271.
 18. García-Fernández J. Ventilación mecánica: aprendiendo de los neonatos. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2008; 55: 1-3.
 19. Smith RA, Bratzke EC, Miguel RV. Constant positive airway pressure reduces hypoventilation induced by inhalation anesthesia. *J Clin Anesth.* 2005; 17:44-50.
 20. Gander S, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, Magnusson L. Positive end-expiratory pressure during induction of general anesthesia increases duration of nonhypoxic apnea in morbidly obese patients. *Anesth Analg* 2005; 100:580-4.
 21. Bachiller P, McDonough J and Feldman J. Do new anesthesia ventilators deliver

- small tidal volumens accurately during volumen-controlled ventilation? *Pediatric Anesthesiology* 2008; 106:1392-1400.
22. Odin I and Nathan N. What are the changes in paediatric anaesthesia practice afforded by new anaesthetic ventilators?. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2006; 25:417-23.
23. Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, Morley CJ, Davis PG, Cho. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2011; 100:219-227.
24. García Fernández J, Pérez J, De La Oliva P, Palencia M, García P, Goldman L. Peculiaridades del fallo respiratorio postoperatorio del paciente pediátrico. En: Esquinas A. editor. *Tratado de ventilación no invasiva: práctica clínica y metodología*. Aula Medica, Madrid 2006: 917-20.
25. Harris T. *Physiological Principles At: JP Goldsmith, EH Karotkin ed. Assisted Ventilation of the neonate*. Saunders, Philadelphia 1988: 22-69.
26. Halbertsma FJ, van der Hoeven JG. Lung recruitment during mechanical positive pressure ventilation in the PICU: what can be learned from the literature? *Anaesthesia* 2005; 60:779-90.
27. Dockery WK, Futterman C, Keller SR, Sheridan MJ, Akl BF. A comparison of manual and mechanical ventilation during pediatric transport. *Crit Care Med* 1999; 27:802-6.
28. Calderini E. New insights in mechanical ventilation for pediatric patients. *Intensive Care Med* 1999; 25:1194-6.

29. Greenough A, Milner AD, Dimitriou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD000456.
30. García-Fernández J, Pérez A, Castro L, Cubek D, Miranda C, Gilsanz F. Peculiaridades del empleo de la mascarilla laríngea en el paciente pediátrico y neonatal. *Act Anesthesiol Reanim* 2005; 15: 11-17.)
31. Al-Saady N and Bennett E.D. Decelerating inspiratory flow waveform improves lung mechanics and gas exchange in patients on intermittent positive-pressure ventilation. *Int Care Med* 1985; 11:68-75.
32. Davis K, Branson R, Campell R and Porembka D. Comparison of volumen control and pressure control ventilation: is flow waveform the difference?. *J Trauma* 1996; 41(5): 808-14.
33. Abraham E and Yoshihara G. Cardiorespiratory effects of pressure controlled ventilation in severe respiratory failure. *Chest* 1990; 98:1445-9.
34. Rappaport SH, Shpiner R, Yoshihara G, Wright J, Chang P, Abraham E. Randomized, prospective trial of pressure-limited versus volumen-controlled ventilation in severe respiratory failure. *Crit Care Med* 1994; 22:22-32.
35. Janson L, Jonson B. A theoretical study of flow patterns of ventilators. *Scand J Respir Dis* 1972; 53:237-46.
36. Dembinski R, Henzler D, Bensberg R, Prüsse B, Rossaint R and Kuhlen R. Ventilation-perfusion distribution related to different inspiratory flow patterns in experimental lung injury. *Anesth Analg* 2004; 98:211-9.

37. Roth H, Luecke T, Deventer B, Joachim A, Herrmann P and Quintel M. Pulmonary gas distribution during ventilation with different inspiratory flow patterns in experimental lung injury a computed tomography study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:851-61.
38. Kocis K.C, Dekeon H.K, Rosen H.K., Bandy K.P, Crowley D.C, Bove E.L, Kulik T. Pressure-regulated volume control vs volume control ventilation in infants after surgery for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2001; 22:233-237.
39. Tusman G, Böhm S, Tempira A. Effects of recruitment maneuver on atelectasis in anesthetized children. *Anesthesiology* 2003; 98: 14-22.
40. Nicolai T. The physiological basis of respiratory support. *Paediatric Respiratory Reviews*.2006; 7:97-102.
41. Rothem HU, Neumann P, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Dynamics of re-expansion of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:551-556.
42. Albert S, DiRocco J, Allen G, Bates J, Lafollette R, Kubiak B, et al. The role of time and pressure on alveolar recruitment. *J Appl Physiol* 2009; 106:757-765.
43. Tusman G, Böhm S. Prevention and reversal of lung collapse during the intraoperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24:183-197.
44. Kozian A, Schilling T, Schütze H, Senturk M, Hachenberg T, Hedenstierna G. Ventilatory protectioxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:8-13.

45. Cinnella G, Grasso S, Natale C, Sollitto F, Cacciapaglia M, Angiolillo M, et al. Physiological effects of a lung-recruiting strategy applied during one-lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:766-75.
46. Tusman G, Böhm SH, Vazquez de Anda G, do Campo JL, Lachmann B. Alveolar recruitment strategy improves arterial oxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:8-13.
47. Mercat A, Diehl JL, Michard F, Anguel N, Teboul JL, Labrousse J, Richard C. Extending inspiratory time in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 29: 40 – 44, 2001.
48. Devaquet J, Jonson B, Niklason L, Si Larbi A, Uttman U, Aboab J, Brochard L. Effects of inspiratory pause on CO₂ elimination and arterial PCO₂ in acute lung injury. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1944–9.
49. Aboab J, Niklason L, Uttman L, Kouatchet A, Brochard L, Jonson B. CO₂ elimination at varying inspiratory pause in acute lung injury. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007; 27: 2– 6.
50. Uttman L, Jonson B. A prolonged postinspiratory pause enhances CO₂ elimination by reducing airway dead space. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003; 23: 252–6.
51. Bhardwaj N. Pediatric cuffed endotracheal tubes. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012; 29(1):13-8.
52. Kneyber MC, Zhang H, Slutsky AS. Ventilator-induced Lung Injury: Similarity and Differences Between Children and Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014,

- 190: 258-65.
53. Coppola S, Froio S, Chiumello D. Protective lung ventilation during general anesthesia: is there any evidence ? *Critical Care* 2014, 18:210.
54. Rothen HU, Neumann P, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Dynamic of re-expansion of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:551-6.
55. Nelson NM, Prodhom LS, Cherry RB, Lipsitz PJ, Smith CA. Pulmonary function in the newborn infant: the alveolar-arterial oxygen gradient. *J Appl Physiol* 1963; 18:534-538.
56. Fenner A, Busse HG, Junge M, Müller R. Acid-base parameters and alveolar-arterial oxygen tension gradients in healthy neonatal and postneonatal infants. *Eur J Pediatr*. 1976; 122:69-73.
57. Ortiz A, Muneshika M, Nogueira da Cruz Martins F, et al. Influence of tracheal gas insufflation during capnography in anesthetized patients. *Rev Bras Anesthesiol* 2008; 58 (5).
58. García-Pérez M, Belda F, Lla J, et al. Changes in chest wall and lung compliance during laparoscopic cholecystectomy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2001; 48(4): 171-175.
59. Tusman G, Suárez-Sipman F, Bonomé C. Monitorización de la ventilación. En Belda FJ, Llorens J, Ventilación mecánica en anestesia y cuidados críticos. Arán 2009; 6:171:196.

60. Aguilar G, Belda FJ, Perel A. PiCCO plus: monitorización cardiopulmonary mínimamente invasiva. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2008; 55:90-100.
61. Gruenewald M, Renner J, Meybohm P, Höcker J, Scholz J, Bein B. Reliability of continuous cardiac output measurement during intra-abdominal hypertension relies on repeated calibrations: an experimental animal study. *Crit Care* 2008; 12:R132.
62. da Silva Ramos FJ, de Oliveira EM, Park M, Schettino GP, Azevedo LC. Heart-lung interactions with different ventilatory settings during acute lung injury and hypovolaemia: an experimental study. *Br J Anaesth* 2011; 106:394– 402.
63. Nunn JF. Distribution of pulmonary ventilation and perfusion. In: Lumb AB (Ed). *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 6th Ed. Elsevier, Italy 2005:159.
64. Festing MF, Altman DG: Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR journal* 2002, 43: 244–258.
65. Robinson JS. The influence of differing flow patterns on the gas distribution and uptake during artificial ventilation. 7th International Anesthesia Postgraduated Course. H. Egermann, Vienna 1973, p 277.
66. Markström A, Lichtwarck-Aschoff M, Svensson B, Nordgren K.A and Sjöstrand U. Ventilation with constant versus decelerating inspiratory flow in experimentally induced acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1996; 84:882-9.
67. Lichtwarck-Aschoff M, Nielsen JB, Sjöstrand UH, Edgren EL. An experimental randomized study of five different ventilatory modes in a piglet model of severe

- respiratory distress. *Intensive Care Med* 1992; 18:339-47.
68. Ludwigs U, Klingstedt C, Baehrendtz S, Hedestierna G. A comparison of pressure- and volumen-controlled ventilation at different inspiratory to expiratory ratios *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:71-7.
69. Edibam C, Rutten AJ, Collins DV, Bersten AD. Effect of inspiratory flow pattern and inspiratory to expiratory ratio on nonlinear elastic behaviour in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:702-7.
70. Modell H.I., Cheney W. Effects of inspiratory flow pattern on gas exchange in normal and abnormal lungs. *J Appl Physiol* 1979; 46:1103-7.
71. Beardsmore CS, Stocks J, Helms P. Elastic properties of the respiratory system in infants. *Eur Respir J* 1989; 2 (suppl 4): 135s-9s.
72. Gerhard T, Bancalari E. Chest-wall compliance in full-term and premature infants. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69: 359-64.
73. Hatch D. Respiratory physiology in neonates and infants. *Curr Opin Anaesthesiol* 1995; 8: 224-9.
74. De Robertis E, Liu JM, Blomquist S, Dahm PL, Thorne J, Jonson B. Elastic properties of the lung and the chest wall in young and adult healthy pigs. *Eur Respir J* 2001; 17:703-11.
75. García-Fernández J, Canfrán S, de Segura I, Suarez-Sipmann F, Aguado D, Hedenstierna G. Pressure safety range of barotrauma with lung recruitment manoeuvres: A randomized experimental study in a healthy animal model. *Eur*

- J Anesthesiol 2013; 30:567-74.
76. Serafini G, Cornara G, Cavalloro F, Mori A, Dora R, Marraro G, and Brachi A. Pulmonary atelectasis during paediatric anaesthesia: CT scan evaluation and effect of positive endexpiratory pressure (PEEP). Paediatric Anaesthesia 1999; 9:225-8.
77. Smith R and Venus B. Cardiopulmonary effect of various flow profiles during controlled mechanical ventilation in a porcine lung model. Crit Care Med 1988; 16(8): 769-72.
78. Prella M, Feihl F, Domenighetti G. Effects of shorn-term pressure-controlled ventilation on gas Exchange, airway pressures and gas distribution in patients with acute lung injury/ARDS – comparison with volume controlled ventilation. Chest 2002; 122:1382-8.)
79. Aboad J, Niklason L, Uttman L, Brochard L, Jonson B. Dead space and CO₂ elimination related to pattern of inspiratory gas delivery in ARDS patients. Crit Care 2012; 16:R39.
80. Fuleihan SF, Wilson RS, Pontoppidan H. Effect of mechanical ventilation with end-inspiratory pause on blood-gas exchange. Anesth Analg 1976; 55: 122-30.

Anexo I

D. Enrique Font Bisier, Profesor Titular de Zoología y Secretario del Comité Ético de Experimentación y Bienestar Animal de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que, reunido el Comité Ético de Experimentación y Bienestar Animal de la Comisión de Ética de la Universitat de València el día 13 de febrero de 2012, acordó informar FAVORABLEMENTE la realización en sus instalaciones del protocolo de experimentación animal A1328879880968 titulado "Ventilación mecánica con volumen controlado en lactantes: ventilación por flujo continuo (VFC) frente a ventilación controlada por volumen (VCV) con flujo cuadrado y flujo decreciente. Estudio en modelo animal", cuyo investigador principal es D. Francisco Javier Belda Nacher.

En Valencia, a 15 de febrero de 2012.



Anexo II

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Effects of different flow patterns and end-inspiratory pause on oxygenation and ventilation in newborn piglets: an experimental study

Carlos Ferrando^{*†}, Marisa García[†], Andrea Gutierrez[†], Jose A Carbonell[†], Gerardo Aguilar[†], Marina Soro[†] and Francisco J Belda[†]

Abstract

Background: Historically, the elective ventilatory flow pattern for neonates has been decelerating flow (DF). Decelerating flow waveform has been suggested to improve gas exchange in the neonate when compared with square flow (SF) waveform by improving the ventilation perfusion. However, the superiority of DF compared with SF has not yet been demonstrated during ventilation in small infants. The aim of this study was to compare SF vs. DF, with or without end-inspiratory pause (EIP), in terms of oxygenation and ventilation in an experimental model of newborn piglets.

Methods: The lungs of 12 newborn Landrace/LargeWhite crossbred piglets were ventilated with SF, DF, SF-EIP and DF-EIP. Tidal volume (VT), inspiratory to expiratory ratio (I/E), respiratory rate (RR), and FiO₂ were kept constant during the study. In order to assure an open lung during the study while preventing alveolar collapse, a positive end-expiratory pressure (PEEP) of 6 cmH₂O was applied after a single recruitment maneuver. Gas exchange, lung mechanics and hemodynamics were measured.

Results: The inspiratory flow waveform had no effect on arterial oxygenation pressure (PaO₂) (276 vs. 278 mmHg, $p = 0.77$), alveolar dead space to alveolar tidal volume (VD_{alv}/VT_{alv}) (0.21 vs. 0.19 ml, $p = 0.33$), mean airway pressure (Pawm) (13.1 vs. 14.0 cmH₂O, $p = 0.69$) and compliance (Cr_s) (3.5 vs. 3.5 ml cmH₂O⁻¹, $p = 0.73$) when comparing SF and DF. A short EIP (10%) did not produce changes in the results.

Conclusion: The present study showed that there are no differences between SF, DF, SF-EIP and DF-EIP in oxygenation, ventilation, lung mechanics, or hemodynamics in this experimental model of newborn piglets with healthy lungs.

Keywords: Mechanical Ventilation, Pediatrics, Flow waveform, Oxygenation, Ventilation

Background

Historically, the elective intraoperative ventilatory flow in small infants has been decelerating flow (DF) [1,2]. This was due to because the traditional thinking that a decelerating flow waveform (inherent to pressure control ventilation, PCV) improves oxygenation compared with the square flow waveform (common in volume control

ventilation, VCV) related to a better intrapulmonary gas distribution. However, the superiority of decelerating flow compared with square flow has not yet been demonstrated during ventilation in small infants. Even in adults, the superiority has been questioned in clinical studies showing contradictory results [3-10].

Most studies [3-6] used VCV and PCV modes when comparing square vs. decelerating flow waveforms in terms of oxygenation and ventilation. However different VT between both modes could affect gas exchange. In order to prevent the changes in VT that can occur on

* Correspondence: cafeoranestesia@gmail.com

[†]Equal contributors

Anesthesiology and Critical Care Department, Hospital Clínico Universitario of Valencia, Av. Blasco Ibañez, 17, CP: 46010, Valencia, Spain



© 2014 Ferrando et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

PCV, we used VCV with decelerating flow as a surrogate of PCV because they show identical airway pressures and flow and volume waveforms under passive conditions when the same VT is administered.

There are no reported studies comparing square flow and decelerating flow in small infants with healthy lungs. Based on recent data, we hypothesized that in the non-atelectatic healthy lungs of small infants there are no differences in intrapulmonary gas distribution between squared and decelerating flow.

The primary outcome was to elucidate the differences in oxygenation between square and decelerating flow during ventilation in an experimental model of newborn piglets with healthy lungs at the same VT. A secondary outcome was a difference in ventilation and respiratory mechanics between the two flow waveforms.

Methods

An experimental, prospective, controlled study was conducted. Approval was granted by the Ethical Committee for Experimental Research at the University of Valencia, Spain (Chairperson, Prof Dr. M. Real). Landrace/Large White crossbred female piglets weighing 2.9-3.1 kg and 7 days of age were used in the study. At the end of the experimental protocol, the animals were euthanized with an overdose of potassium chloride under deep anesthesia.

Anesthesia management

Animals were premedicated with an intramuscular bolus of ketamine (1 mg Kg⁻¹), medetomidine (0.06 mg Kg⁻¹), and azaperone (0.06 mg Kg⁻¹). Midazolam (1 mg Kg⁻¹) and fentanyl (0.03 mg kg⁻¹) were then administered in order to induce anesthesia. Endotracheal intubation was performed with a 3-mm internal diameter cuffed tube to prevent changes in VT due to air-leakage as clinically recommended [11]. During the study period, anesthesia was maintained with propofol (8 mg kg⁻¹ min⁻¹), remifentanyl (0.15 µg kg⁻¹ min⁻¹), and cisatracurium (0.1 mg kg⁻¹ h⁻¹). Body temperature was maintained at 35- 36°C with a heat blanket.

Instrumentation

A 3-Fr thermodilution catheter (PV2013L07-A, Pulsion Medical Systems AG, München, Germany) was inserted by a cut down to the right femoral artery for cardiac output monitoring. A 4-Fr double-lumen catheter (AK-14412, Arrow International, Inc, USA) was inserted by a cut down into the right or left internal jugular vein for drugs and fluid administration, and for transpulmonary thermodilution.

Mechanical ventilation (MV)

For mechanical ventilation, a Galileo gold (Hamilton, Bonaduz, Switzerland) was used in the pediatric mode.

The ventilator allows square and decelerating flow, and end-inspiratory pause can be adjusted for a constant I/E relationship in VCV. The following ventilatory modes were compared in the study (Figure 1):

- Mode SF: Square flow, no end-inspiratory pause.
- Mode DF: Decelerating flow, no end-inspiratory pause.

Also, by adjusting a short end-inspiratory pause, another two modes were possible. The 10% end-inspiratory pause is based on our routine clinical practice, and due to a lack of evidence for the best short end-inspiratory pause duration in healthy lungs:

- Mode SF-EIP: Square flow with an end-inspiratory pause of 0.06 s (10% TI).
- Mode DF-EIP: Decelerating flow with an end-inspiratory pause of 0.06 s (10% Ti).

After induction of anesthesia, mechanical ventilation was initiated in volume-controlled ventilation (VCV) mode with a constant inspiratory flow (square wave) and the protective [12,13] tidal volume (VT) set at 10 mL kg⁻¹, inspiratory to expiratory ratio (I/E) at 1/2, respiratory rate (RR) of 30 breaths/min, and FiO₂ of 0.5.

In order to assure a fully open lung during the study while preventing any alveolar collapse, a single recruitment maneuver (RM) was performed before starting the experimental ventilatory protocol. This consisted of the application of 40 cmH₂O of continuous positive airway pressure (CPAP) for 10 seconds as described elsewhere [14], and adjusting for a PEEP of 6 cmH₂O thereafter. Response to RM and adequacy of the PEEP was confirmed by checking for a normal alveolar-arterial oxygen gradient (279 ± 20 mmHg) in the baseline control of the first ventilatory mode [15,16]. No further RMs were performed, and the PEEP-level was kept constant during the whole experiment. In order to prevent de-recruitment, the sequence of changes in ventilatory modes was performed without disconnecting the breathing circuit.

Respiratory monitoring

Volumetric capnography was recorded continuously using a NICO capnograph (Respironics, Wallingford, CT, USA) connected to a laptop running DataColl software (Respironics, Wallingford, CT, USA). The mainstream capnograph sensor (single-patient airway adapter, neonatal: 6312-00) was placed between the endotracheal tube and the "Y" piece of the breathing circuit. Expired volume and CO₂ data were downloaded into a custom MatLab program (Mathworks, Natick, MA, USA) that constructed breath-by-breath volumetric capnograms for offline analysis.

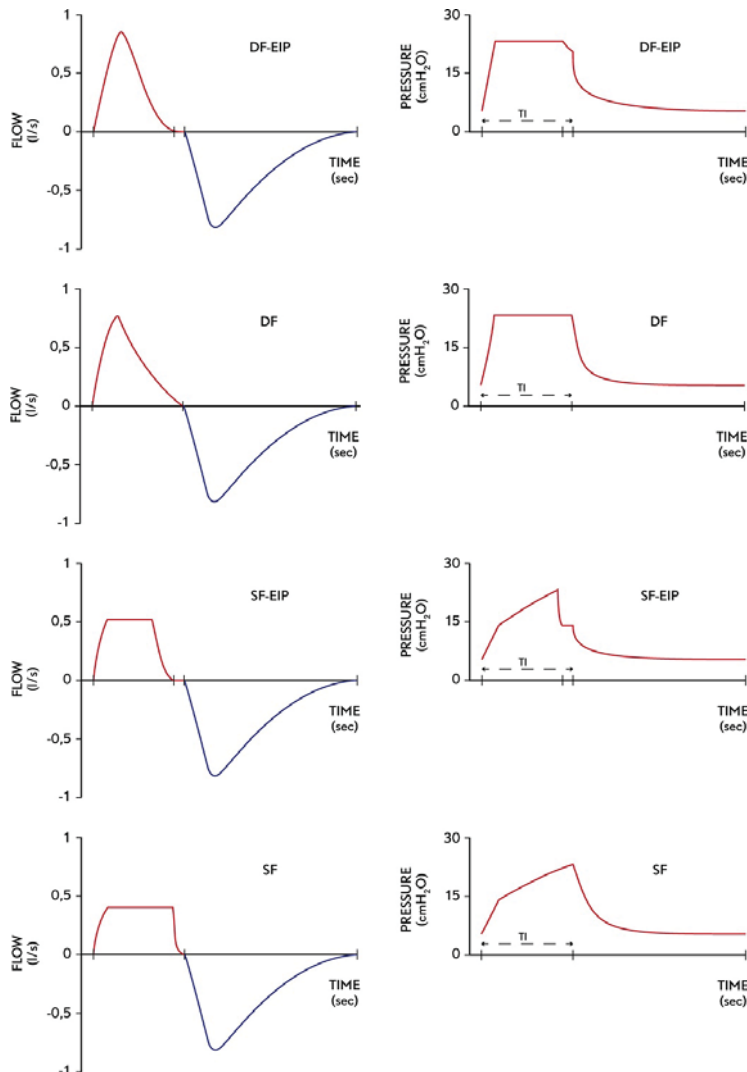


Figure 1 Representative flow patterns studied with their respective pressure-time curve, all at the same tidal volumen, respiratory rate, positive end-expiratory pressure and inspiratory to expiratory ratio. DF-EIP: decelerating flow with 10% end-inspiratory pressure, DF: decelerating flow, SF-EIP: square flow with 10% end-inspiratory pressure, SF: square flow. TI: Inspiratory time.

The $VT_{CO_2,br}$ is the amount of CO_2 eliminated during one breath, which is obtained by integration of expired airway flow and PCO_2 . $PEtCO_2$ is the partial pressure of CO_2 at the end of expiration. Airway dead space (VD_{aw}) was measured as the inflection point of phase II of the volumetric capnogram. Physiological dead space (VD_{phys}) to tidal volume ratio

(VD/VT) was calculated using the Bohr-Engelhof formula:

$$VD/VT = PaCO_2 - PE'CO_2 / PaCO_2$$

where $PE'CO_2$ is the mixed PCO_2 of an expiration. VD_{phys} was then calculated by multiplying VD/VT and

tidal volume. Alveolar dead space (VD_{Alv}) was obtained by subtracting VD_{aw} from VD_{phys} , which was then normalized by the alveolar tidal volume ($VD_{\text{Alv}}/V_{\text{Talv}}$).

Peak inspiratory pressure (PIP) and mean airway pressure (P_{awm}) were determined through the NICO monitor with the pressure transducer placed between the endotracheal tube and the “Y” piece of the breathing circuit. Cr_s was automatically calculated as $VT/(\text{plateau pressure} (P_{\text{plat}}) - \text{PEEP})$.

Values of pH, PaO_2 , $PaCO_2$, and bicarbonate were obtained from arterial blood gas analysis (i-STAT Analyzer, Abbott Laboratories, East Windsor, NJ, USA).

Hemodynamic monitoring and management

A PiCCO monitor (Pulsion Medical System AG, Munchen, Germany) was used for hemodynamic monitoring. Recent experimental studies using the PiCCO monitor in pigs have not reported any technical limitations [17,18].

The cardiac index (CI) was obtained through transpulmonary thermodilution with the PiCCO monitor using the mean values of three 5-mL iced saline injections prior to each set of measurements. Mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were recorded continuously by arterial pulse wave analysis. All hemodynamic parameters were obtained with an atmospheric pressure calibration measured at the mid-thoracic level while the animals were in a supine position. Throughout the study, the animals received a continuous intravenous infusion of crystalloids (Lactate Ringer solution, 4–6 mL $\text{kg}^{-1} \text{h}^{-1}$).

Experimental sequence

To prevent bias while applying the four ventilatory modes (DF, SF, DF-EIP, SF-EIP) to the same animal, a sequence of all modes, starting and ending with the same mode, was designed (e.g., DF, SF, DF-EIP, SF-EIP, DF). The 12 possible combinations were determined, and the combinations were randomly applied to 12 animals.

After an initial hemodynamic stabilization, all animals were ventilated for 30 minutes with each mode. The VT , FiO_2 , PEEP, RR, and I/E relationships were kept constant during the study. To minimize error and variability, the mean value of the last 10 minutes of each mode was calculated for each variable of the ventilatory parameters. These values were considered representative of the effect of the mode (end-values) and were also taken as the baseline values for the following mode [19]. Mean values of the hemodynamic and arterial blood gas analysis (BGA) parameters were calculated from 4 measurements made during the last 10 min.

Statistical analysis

Based on data from a previous study in healthy infants after cardiac surgery [7], it was estimated that a total of 12 animals would be needed to detect at least a 25-mmHg

difference in oxygenation between flows, with a 5% significance level, and 80% power. All data were entered into the statistical package, SPSS version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). The Friedman test was performed for homogeneity. To compare primary outcomes, differences between the end-values and baseline measurements in each ventilatory mode, or the differences in the end-values between the four ventilatory modes, a statistical analysis using the Wilcoxon signed-rank test was performed [20]. To identify differences in the end-values between specific ventilatory modes (secondary outcome), the Bonferroni correction criteria was used to fit a type 1 risk to the chosen significance level ($\alpha = 0.05$). All values are reported as the mean \pm standard deviation (SD).

Results

Table 1 shows mean \pm SD of the oxygenation and ventilation parameters. No significant differences were found in any of the parameters measured when comparing end-values vs baseline in each ventilatory mode, with or without EIP (Table 2). No significant differences were found when the end-values of the four ventilatory modes were compared (Table 2). Table 2 shows the mean \pm SD of the respiratory mechanic parameters. No significant differences were found in PIP, P_{awm} , and Cr_s when the end-values of the four ventilatory modes were compared. The mean end-values of CI and MAP were not significantly different between the four ventilatory modes (Table 3).

Discussion

This study shows no differences in oxygenation (PaO_2), ventilation ($VD_{\text{Alv}}/V_{\text{Talv}}$, $PaCO_2$), lung mechanics (Cr_s), or hemodynamics (CI) between the square and the decelerating inspiratory flow waveform in this experimental setting of newborn piglets with healthy lungs. The same results were obtained when a short end-inspiratory pause of 10% was added to the inspiratory time during both square and decelerating flow.

To the best of our knowledge, until now the optimal flow pattern and the effects of an end-inspiratory pause in terms of oxygenation and ventilation during ventilation in an animal model of small lungs has not been thoroughly investigated.

Some studies [3-7,9,10,21-26] compared square (common in VCV) vs. decelerating flow (inherent to PCV) in terms of gas exchange, lung mechanics, and hemodynamics. Most of these studies, clinical and experimental, were performed in adults with heterogeneous lungs (with acute lung injury, ALI), applied different methodologies, used different ventilator modes to compare flows (PCV for decelerating flow and VCV for square flow), and produced contradictory results.

Table 1 Oxygenation and ventilation parameters

| MODE | | Baseline | End | Difference between delta values | | Difference between delta values of all modes p-value | Difference between end-values of SF and DF p-value | Difference between end-values of SF and SF _{EIP} p-value | Difference between end-values of DF and DF _{EIP} p-value |
|--------------------------------------|-------------------|------------|------------|------------------------------------|---------|--|--|---|---|
| | | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | p-value | | | | |
| PaO ₂ | SF _{EIP} | 274 ± 22 | 283 ± 28 | 8 ± 22 | 0,58 | 0,19 | 0,77 | 0,25 | 0,17 |
| | DF _{EIP} | 275 ± 26 | 279 ± 23 | 5 ± 21 | 0,75 | | | | |
| | SF | 269 ± 25 | 276 ± 24 | 7 ± 18 | 0,36 | | | | |
| | DF | 281 ± 22 | 278 ± 24 | -4 ± 17 | 0,27 | | | | |
| PaCO ₂ | SF _{EIP} | 39 ± 4 | 38 ± 5 | -1 ± 4 | 0,54 | 0,76 | 0,42 | 0,16 | 0,53 |
| | DF _{EIP} | 40 ± 7 | 39 ± 7 | -1 ± 5 | 0,62 | | | | |
| | SF | 39 ± 6 | 42 ± 6 | 1 ± 5 | 0,27 | | | | |
| | DF | 39 ± 6 | 39 ± 5 | 0 ± 3 | 0,74 | | | | |
| VD _{alv} /VT _{alv} | SF _{EIP} | 0,20 ± 0,1 | 0,21 ± 0,1 | 0,01 ± 0,05 | 0,46 | 0,16 | 0,33 | 0,59 | 0,73 |
| | DF _{EIP} | 0,22 ± 0,1 | 0,20 ± 0,1 | -0,05 ± 0,03 | 0,51 | | | | |
| | SF | 0,20 ± 0,1 | 0,19 ± 0,1 | -0,01 ± 0,04 | 0,12 | | | | |
| | DF | 0,20 ± 0,1 | 0,21 ± 0,1 | 0,04 ± 0,02 | 0,09 | | | | |

Data are presented as mean ± SD. Delta: end – baseline values. SF: square flow, DF: decelerating flow, SF_{EIP}: square flow with end-inspiratory pause, DF_{EIP}: decelerating flow with end-inspiratory pause. PaO₂: arterial oxygen tension (mmHg), PaCO₂: arterial carbon dioxide tension (mmHg), VD/VT: alveolar dead space to alveolar VT ratio. *when significant, P <0,05.

Our results in an experimental model of small healthy lungs are similar to those obtained in other settings in healthy lungs. Kocis [7] found no differences in PaO₂, PaCO₂, MAP, and cardiac output (CO) between square and decelerating flow during postoperative cardiac surgery in infants with healthy lungs weighing over 5.5 kg when a level of 2–3 cmH₂O of PEEP was set in all patients. It is true that our initial PaO₂ was much higher than the PaO₂ in the infants included in Kocis study. The reason may be justified by methodological differences. Our initial PaO₂ was after a recruitment maneuver with a PEEP level that prevents alveolar collapse, and the initial PaO₂ in the Kocis study was after cardiac surgery where there was probably a lung collapse, no recruitment maneuvers, and lower PEEP levels. Smith [8] compared 4 flow patterns and found no significant differences in PaO₂, PaCO₂ and VD/VT, MAP, and CO.

Contrary to our results, some studies found differences between square and decelerating flow when applied in

adults with lung injury. Al-Saady et al. [3] and Davis et al. [4] compared square vs. decelerating flow and showed that decelerating flow improved PaO₂, VD/VT, and Crs. The authors justified these results because the higher mean airway pressure (Pawm) produced by the decelerating flow favored alveolar recruitment and gas redistribution and diffusion. Higher Pawm generates more alveolar recruitment, which improves the ventilation/perfusion relationship. This effect is based on a mathematical model [25] and could be especially important in lungs with a high alveolar time constant [3] accounting for better gas exchange. However, this effect is not apparent in a homogeneous lung [26].

During mechanical ventilation, the infant respiratory system is prone to alveolar collapse [27-29], leading to a heterogeneous lung. In our study, in order to assure an homogeneous open lung (confirmed by a normal alveolar-arterial oxygen gradient), while preventing alveolar re-collapse, an alveolar recruitment maneuver (ARM) [14]

Table 2 Respiratory mechanics parameters

| | SF | DF | SF _{EIP} | DF _{EIP} | Difference between end- values of all modes p-value | Difference between end-values of SF and DF p-value | Difference between end-values of SF and SF _{EIP} p-value | Difference between end-values of DF and DF _{EIP} p-value |
|------|-----------|-----------|-------------------|-------------------|--|---|--|--|
| Pawm | 13 ± 2 | 14 ± 1 | 13 ± 1 | 13 ± 2 | 0,56 | 0,69 | 0,72 | 0,22 |
| PIP | 23 ± 7 | 22 ± 2 | 21 ± 2 | 21 ± 1 | 0,51 | 0,68 | 0,47 | 0,44 |
| Crs | 3,5 ± 0,4 | 3,5 ± 0,5 | 3,5 ± 0,6 | 3,6 ± 0,2 | 0,39 | 0,73 | 0,87 | 0,36 |

Data are presented as mean ± SD. Delta: end – baseline values. SF: square flow, DF: decelerating flow, SF_{EIP}: square flow with end-inspiratory pause, DF_{EIP}: decelerating flow with end-inspiratory pause. Pawm: mean airway pressure (cm H₂O) PIP: Peak inspiratory pressure (cm H₂O), Crs: respiratory system compliance (ml cm H₂O⁻¹). *when significant, P <0,05.

Table 3 Hemodynamic parameters

| | SF | DF | SF _{EIP} | DF _{EIP} | Difference between end values in all modes p-value |
|------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---|
| CI | 5,31 ± 1,6 | 5,15 ± 0,9 | 5,23 ± 1,2 | 5,59 ± 1,7 | 0,36 |
| MAP | 75 ± 12 | 83 ± 12 | 82 ± 16 | 81 ± 11 | 0,89 |

Data are presented as mean ± SD. CI: cardiac index (ml Kg⁻¹ min⁻¹), MAP: mean arterial pressure (mm Hg). *when significant, P < 0,05.

was performed in all animals and 6 cmH₂O of PEEP was applied afterwards (based on previous experimental studies) [30-32]. In this situation, the possible benefits of alveolar recruitment secondary to higher Pawm with decelerating flow would disappear [9,10]. However, the ARM and the supraphysiological PEEP levels used in this study for keeping the lung open are not common in clinical practice because of the supposed increased risk of barotrauma in small infants due to over-distension. Recently, however, it was shown that higher airway pressures than those used to recruit healthy lung are needed to produce barotrauma in small lungs without chest wall [27].

The results of previous studies [9,10,23] confirm our hypothesis. Markström [10] showed no differences between square vs. decelerating flow in 13 pigs with ALI in PaO₂, functional residual capacity (FRC) and Crs despite the differences observed in Pawm. As in our study, they performed an ARM at the start of the study and they compared both flows with different PEEP levels. However, the Markström study showed that PaCO₂ was significantly lower with PCV, demonstrating better alveolar ventilation. Recent studies in adults using imaging techniques confirm our results. No differences in intrapulmonary gas distribution with computed tomography-scanning was found between square and decelerating flow [9,23].

In relation to alveolar ventilation and dead space, some studies in injured patients found a lower PaCO₂ and VD/VT with decelerating flow [3,4,9,10,24]. These results in lungs with different alveolar time constants could be justified by the theory of the mean distribution time (MDT) [33], which establishes that CO₂ elimination is enhanced when the time available for gas distribution and diffusion within the respiratory zone increases (as occurs with decelerating flow because of higher initial peak flow). However, recently end-inspiratory flow (EIF) was shown to be a determinant of CO₂ elimination. A high EIF enhances CO₂ elimination, but an EIF of 0, as occurs with decelerating flow, worsens CO₂ elimination and could balance the positive effects of decelerating flow in MDT [34]. This could be especially important in healthy lungs [34] and may explain our findings and those obtained by Smith et al. [8].

In relation to respiratory mechanics, several studies described higher PIP and lower Pawm with SF compared with DF. Differences could be significant in injured lungs

with low compliance where PIP is lower with DF than with SF. As the flow decreases, the resistive pressure decreases, but the elastic pressure increases as the lungs fill [3]. However, several studies have not found such differences in situations of normal or high compliance [7,9]. In contrast, in patients with high resistance as in our study because the use of small-sized endotracheal tubes, the pressures are initially highest using DF with the fastest flow and could remain elevated throughout the respiratory cycle [35].

Effects of the end inspiratory pause (EIP)

Until now, the effects of end-inspiratory pause (EIP) on the V/Q relationship during mechanical ventilation of small infant were unknown. In order to ascertain if the effect of flow waveform on oxygenation and ventilation was influenced by EIP but predominantly prevented the effects of EIP at the same time, a short (10% of the Ti) was added in both flows without modifications in the VT and the I/E relationship. We show that a 10% EIP did not produce differences in oxygenation (PaO₂) and ventilation (PaCO₂, V_Dalv/V_Talv) in this experimental model of newborn piglets. The results in oxygenation are in concordance with previous studies [36,37] and are justified because EIP does not decrease shunt as it does not recruit alveoli. Different from previous studies (in healthy and injured lungs) [33,34,36-38], our results did not show differences in ventilation. The EIP could improve ventilation because [1] it favors gas redistribution in the lungs with different alveolar time constants, improving the V/Q relationship and therefore improving VD/VT [39]. This effect may not appear in homogeneous lungs without different alveolar time constants as in our model of normal lungs; and (2) the EIP increases the MDT. We did not observe an improvement in ventilation (PaCO₂) with constant inspiratory time. When I/E relationship is constant, previous studies in healthy lungs [32,40] showed that higher EIP (20%) is required to improve ventilation, especially with high RR.

As we observed in our results, hemodynamics remained constant throughout the experimentation with no clinical differences between flows. These results are consistent with previous studies [4,7,9,24]. Therefore, the effects of different flow patterns in oxygenation and ventilation are not explained by changes in pulmonary perfusion.

Historically, the elective intraoperative ventilatory mode in very small infants has been pressure control ventilation for two basic reasons. First, the very real limitation of older anesthesia machines to guarantee a constant VT during volume control ventilation, and second, because of the traditional thinking that DF (inherent to pressure control) improves oxygenation compared with SF (common in volume control). The results obtained in our study together with the new anesthesia machines that accurately ensure very low VT [1] could make volume control the elective intraoperative mode.

Several limitations of this study need to be mentioned. Firstly, this is an experimental study which may limit the application of the findings to the clinical setting. Secondly, this study examined a small number of animals and therefore was not powered to expose small differences in some of the variables measured. Thirdly, currently there is no general indication for routinely applying ARM and supra-clinical levels of PEEP during intraoperative ventilatory management in infants. By not applying these techniques, lung homogeneity is not guaranteed, and decelerating flow may favor redistribution of gas and a better V/Q relationship. Fourth, The crossover methodology used could mask differences in the end values of the modes if the effects of the previous ventilatory mode spilled over into the next ventilatory mode. Fifth, a possible limitation were the effects of an unblinded study, however biases was minimized with a standardized protocol in management, monitoring, measurements and data collection. Finally, the clinical monitors used in the study are not completely validated for use in newborn piglets; however, they were applied throughout the study, and their inherent percent error was considered to be similar for the four conditions assessed.

Conclusions

In conclusion, the present study showed that there are no differences between square and decelerating flow, with or without EIP, in oxygenation, ventilation, lung mechanics, or hemodynamics in this experimental setting in an animal model of newborn piglets with healthy lungs. However, further studies are needed to elucidate whether or not different flow-waveforms may have a direct effect when ventilating small lungs with acute lung injury.

Abbreviations

VDaw: Airway dead space; V_{Dalv}/V_{Talv}: Alveolar dead space to alveolar tidal volume; PaO₂: Arterial oxygenation pressure; V_{TCO₂}: Amount of CO₂ eliminated during one breath; ALI: Acute lung injury; ARM: Alveolar recruitment maneuver; CI: Cardiac index; CO: Cardiac output; Crs: Compliance; CPAP: Continuous positive airway pressure; DF: Decelerating flow; EIF: End-inspiratory flow; EIP: End-inspiratory pause; FRC: Functional residual capacity; HR: Heart rate; I/E: Inspiratory to expiratory ratio; MAP: Mean arterial pressure; MDT: Mean distribution time; Pawm: Mean airway pressure; MV: Mechanical Ventilation; PE_{CO₂}: Mixed PCO₂ of an expiration; PETCO₂: Partial pressure of CO₂ at the end of expiration;

VDphys: Physiological dead space; PIP: Peak inspiratory pressure; Pplat: Plateau pressure; PEEP: Positive end-expiratory pressure; PCV: Pressure control ventilation; RR: Respiratory rate; RM: Recruitment maneuver; SD: Standar deviation; SF: Squared flow; VT: Tidal volume; VCV: Volume control ventilation.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

CF: This author helped to design the study, acquisition and analysis of data, interpretation of data and drafting the article. MG: This author helped to design the study, acquisition and analysis of data, interpretation of data and drafting the article. AG: This author helped to acquisition and analysis of data. JC: This author helped to acquisition and analysis of data. MS: This author helped to design the study, acquisition and analysis of data. GA: This author helped to interpretation of data and drafting the article. JB: This author helped to design the study, analysis of data, interpretation of data and drafting the article. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

We thank Alicia Llombart who provided helped with the statistical analysis.

Funding

This work was funded by the Foundation of Investigation of the Hospital Clínico Universitario of Valencia.

Received: 15 April 2014 Accepted: 17 October 2014

Published: 22 October 2014

References

- Bachiller P, McDonough J, Feldman J: Do new anesthesia ventilators deliver small tidal volumens accurately during volumen-controlled ventilation? *Pediatr Anesthesiol* 2008, **10**:1392–1400.
- Odin I, Nathan N: What are the changes in paediatric anaesthesia practice afforded by new anaesthetic ventilators? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2006, **25**:417–423.
- Al-Saady N, Bennett ED: Decelerating inspiratory flow waveform improves lung mechanics and gas exchange in patients on intermittent positive-pressure ventilation. *Int Care Med* 1985, **11**:68–75.
- Davis K, Branson R, Campell R, Porembka D: Comparison of volumen control and pressure control ventilation: is flow waveform the difference? *J Trauma* 1996, **41**(5):808–814.
- Abraham E, Yoshihara G: Cardiorespiratory effects of pressure controlled ventilation in severe respiratory failure. *Chest* 1990, **98**:1445–1449.
- Rappaport SH, Shpiner R, Yoshihara G, Wright J, Chang P, Abraham E: Randomized, prospective trial of pressure-limited versus volumen-controlled ventilation in severe respiratory failure. *Crit Care Med* 1994, **22**:22–32.
- Kocis KC, Dekeon HK, Rosen HK, Bandy KP, Crowley DC, Bove EL, Kulik T: Pressure-regulated volume control vs volume control ventilation in infants after surgery for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2001, **22**:233–237.
- Smith R, Venus B: Cardiopulmonary effect of various flow profiles during controlled mechanical ventilation in a porcine lung model. *Crit Care Med* 1988, **16**(8):769–772.
- Roth H, Luecke T, Deventer B, Joachim A, Herrmann P, Quintel M: Pulmonary gas distribution during ventilation with different inspiratory flow patterns in experimental lung injury a computed tomography study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004, **48**:851–861.
- Markström A, Lichtwarck-Aschoff M, Svensson B, Nordgren KA, Sjöstrand U: Ventilation with constant versus decelerating inspiratory flow in experimentally induced acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1996, **84**:882–889.
- Bhardwaj N: Pediatric cuffed endotracheal tubes. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013, **29**(1):13–18.
- Kneyber MC, Zhang H, Slutsky AS: Ventilator-induced Lung Injury: Similarity and Differences Between Children and Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, [Epub ahead of print].
- Coppola S, Froio S, Chiumello D: Protective lung ventilation during general anesthesia: is there any evidence? *Critical Care* 2014, **18**:210.

14. Rothen HU, Neumann P, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G: **Dynamic of re-expansion of atelectasis during general anaesthesia.** *Br J Anaesth* 1999, **82**:551-556.
15. Nelson NM, Prodhom LS, Cherry RB, Lipsitz PJ, Smith CA: **Pulmonary function in the newborn infant: the alveolar-arterial oxygen gradient.** *J Appl Physiol* 1963, **18**:534-538.
16. Fenner A, Busse HG, Junge M, Müller R: **Acid-base parameters and alveolar-arterial oxygen tension gradients in healthy neonatal and postneonatal infants.** *Eur J Pediatr* 1976, **122**:69-73.
17. Gruenewald M, Renner J, Meybohm P, Höcker J, Scholz J, Bein B: **Reliability of continuous cardiac output measurement during intra-abdominal hypertension relies on repeated calibrations: an experimental animal study.** *Crit Care* 2008, **12**:R132.
18. da Silva Ramos FJ, de Oliveira EM, Park M, Schettino GP, Azevedo LC: **Heart-lung interactions with different ventilatory settings during acute lung injury and hypovolaemia: an experimental study.** *Br J Anaesth* 2011, **106**:394-402.
19. Nunn JF: **Distribution of pulmonary ventilation and perfusion.** In *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 6th edition. Edited by Lumb AB. Italy: Elsevier; 2005:159.
20. Festing MF, Altman DG: **Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals.** *ILAR journal* 2002, **43**:244-258.
21. Lichtwark-Aschoff M, Nielsen JB, Sjostrand UH, Edgren EL: **An experimental randomized study of five different ventilatory modes in a piglet model of severe respiratory distress.** *Intensive Care Med* 1992, **18**:339-347.
22. Ludwigs U, Klingstedt C, Baehrendtz S, Hedenstierna G: **A comparison of pressure- and volumen-controlled ventilation at different inspiratory to expiratory ratios.** *Acta Anaesthesiol Scand* 1997, **41**:71-77.
23. Edibam C, Rutten AJ, Collins DV, Bersten AD: **Effect of inspiratory flow pattern and inspiratory to expiratory ratio on nonlinear elastic behaviour in patients with acute lung injury.** *Am J Respir Crit Care Med* 2003, **167**:702-707.
24. Dembinski R, Henzler D, Bensberg R, Prüsse B, Rossaint R, Kühlen R: **Ventilation-perfusion distribution related to different inspiratory flow patterns in experimental lung injury.** *Anesth Analg* 2004, **98**:211-219.
25. Janson L, Jonson B: **A theoretical study of flow patterns of ventilators.** *Scand J Respir Dis* 1972, **53**:237-246.
26. Modell HI, Cheney W: **Effects of inspiratory flow pattern on gas exchange in normal and abnormal lungs.** *J Appl Physiol* 1979, **46**:1103-1107.
27. Beardsmore CS, Stocks J, Helms P: **Elastic properties of the respiratory system in infants.** *Eur Respir J* 1989, **2**(suppl 4):135s-139s.
28. Gerhard T, Bancalari E: **Chest-wall compliance in full-term and premature infants.** *Acta Pediatr Scand* 1980, **69**:359-364.
29. Hatch D: **Respiratory physiology in neonates and infants.** *Curr Opin Anaesthesiol* 1995, **8**:224-229.
30. De Robertis E, Liu JM, Blomquist S, Dahm PL, Thorne J, Jonson B: **Elastic properties of the lung and the chest wall in young and adult healthy pigs.** *Eur Respir J* 2001, **17**:703-711.
31. García-Fernández J, Canfrán S, de Segura I, Suarez-Sipmann F, Aguado D, Hedenstierna G: **Pressure safety range of barotrauma with lung recruitment manoeuvres: A randomized experimental study in a healthy animal model.** *Eur J Anaesthesiol* 2013, **30**:567-574.
32. Serafini G, Cornara G, Cavalloro F, Mori A, Dora R, Marraro G, Brachi A: **Pulmonary atelectasis during paediatric anaesthesia: CT scan evaluation and effect of positive endexpiratory pressure (PEEP).** *Paediatric Anaesthesia* 1999, **9**:225-228.
33. Uttman L, Jonson B: **A prolonged postinspiratory pause enhances CO2 elimination by reducing airway dead space.** *Clin Physiol Funct Imaging* 2003, **23**:252-256.
34. Aboad J, Niklason L, Uttman L, Brochard L, Jonson B: **Dead space and CO2 elimination related to pattern of inspiratory gas delivery in ARDS patients.** *Crit Care* 2012, **16**:R39.
35. Guérin C, Lemasson S, La Cara M, Fournier G: **Physiological effects of constant versus decelerating inflation flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease under controlled mechanical ventilation.** *Intensive Care Med* 2002, **28**:164-169.
36. Mercat A, Diehl JL, Michard F, Anguel N, Teboul JL, Labrousse J, Richard C: **Extending inspiratory time in acute respiratory distress syndrome.** *Crit Care Med* 2001, **29**:40-44.
37. Devaquet J, Jonson B, Niklason L, Si Larbi A, Uttman U, Aboad J, Brochard L: **Effects of inspiratory pause on CO2 elimination and arterial PCO2 in acute lung injury.** *J Appl Physiol* 2008, **105**:1944-1949.
38. Aboad J, Niklason L, Uttman L, Kouatchet A, Brochard L, Jonson B: **CO2 elimination at varying inspiratory pause in acute lung injury.** *Clin Physiol Funct Imaging* 2007, **27**:2-6.
39. Åström E, Uttman L, Niklason L, Aboad J, Brochard L, Jonson B: **Pattern of inspiratory gas delivery affects CO2 elimination in health and after acute lung injury.** *Intensive Care Med* 2008, **34**:377-384.
40. Fuleihan SF, Wilson RS, Pontoppidan H: **Effect of mechanical ventilation with end-inspiratory pause on blood-gas exchange.** *Anesth Analg* 1976, **55**:122-130.

doi:10.1186/1471-2253-14-96

Cite this article as: Ferrando *et al.*: Effects of different flow patterns and end-inspiratory pause on oxygenation and ventilation in newborn piglets: an experimental study. *BMC Anesthesiology* 2014 **14**:96.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Anexo III

We found no differences in Ppk, Ppl and EtCO₂ between the 2 maneuvers. A comparison of the previous and 5 min MAP showed a fall in the IPEEP group (8.52 mmHg SD 12.75 vs. 0.94 mmHg SD 10.38; $p=0.08$). pO₂ after the alveolar recruitment showed a decrease in the IPEEP group (8.63 mmHg SD 25.64) and an increase in the DPEEP group (19.13 mmHg SD 18.18).

Conclusion(s): DPEEP maneuver would be elective for alveolar recruitment in the open colonic surgery when compared with the IPEEP maneuver since DPEEP maintains hemodynamic stability and increases pO₂ better than IPEEP. According to our results, IPEEP could be deleterious given that it could cause a decrease in pO₂.

5AP3-6

Effect of xenon anesthesia on oxygenation during surgery in gynecological cancer patients with metabolic syndrome

*Avdeev S., Fedotyshkina K.V., Kolomiets L.A.
Scientific Research Institute of Oncology, Siberian Branch of Russian Academy Medical Sciences, Dept of Anaesthesiology & Intensive Care, Tomsk, Russian Federation*

Background and Goal of Study: Patients with metabolic syndrome undergoing surgery in Trendelenburg position may have the diaphragm displacement and decreased lung capacity that leads to decreased respiratory volume with pulmonary function impairment. Improvement of the gas blood composition during artificial pulmonary ventilation is a necessary condition for providing safe anesthesia in these patients.

Materials and Methods: The study included 53 endometrial cancer patients with metabolic syndrome. All patients underwent surgery. The study group comprised 26 patients who received xenon anesthesia in combination with epidural analgesia. The control group received anesthesia with sevoflurane and prolonged epidural analgesia. The gas blood composition was regularly monitored in all patients. The oxygen concentration in the exhaled gas mix (FIO₂) was determined by the gasoanalyser installed on the channel expiratory. The statistical analysis was carried out using the STATISTIKA 6.0 software. P -values < 0.05 were considered as statistically significant by using Mann-Whitney analysis for the continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables.

Results and Discussion:

Changes in oxygen in the intraoperative period depending on anesthetic technique.

| Value | Before surgery | | 60 minutes of surgery | | 120 minutes of surgery | | P |
|--|----------------|---------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------------|
| | Xenon | Sevoflurane | Xenon | Sevoflurane | Xenon | Sevoflurane | |
| pO ₂ mm Hg | 55,4 ±12,3 | 54,6 ±11,7 | 99,3 ±1,5 ¹ | 90,3 ±3,5 ¹ | 95,1 ±1,3 ¹ | 90,4 ±2,1 | $p1<0,05$ |
| PaO ₂ /FIO ₂ Mm Hg | 323 ±38,6 | 337 ±31,8 | 338 ±26,3 ¹ | 270 ±27,7 | 393 ±32,5 ^{1-2,3} | 311 ±27,9 | $p1<0,05$ $p2<0,05$ $p3<0,05$ |

[Table 1]

^{p1}- difference is statistically significant as compared to the preoperative level ($p < 0,05$).

^{p2}- difference is statistically significant as compared to the previous level ($p < 0,05$).

^{p3}- difference is statistically significant as compared to the control group ($p < 0,05$).

In endometrial cancer patients with metabolic syndrome, PaO₂ value was increased by 23% compared to preoperative values indicating favorable effect of xenon on the respiratory system. The respiratory quotient during operation was higher by 21% in the study group patients than in the control group ($p < 0,05$).

Conclusion(s): Favorable effect of xenon on the respiratory system is related to its ability to increase laminar flow and to penetrate in the nonfunctional alveoli, thus resulting in increased oxygen saturation of the blood in patients with metabolic syndrome.

5AP3-7

Intraoperative ventilatory changes in robotic assisted surgery

*Tomescu D., Popescu M., Droc G., Dima S.O.
Fundeni Clinical Institute, Dept of Anaesthesiology & Intensive Care, Bucharest, Romania*

Background and Goal of Study: The use of robotic assisted surgery (RAS) has the potential to improve patient outcome and to reduce postoperative complications when compared with traditional laparotomy or laparoscopy. Patient positioning and pneumoperitoneum due to carbon dioxide (CO₂) insufflation has a clear impact on pulmonary ventilation and perfusion.

The aim of this study was to investigate the combined effect of the patient's characteristics (body mass index, BMI), medical history (cardiac pathology, chronic pulmonary disease, smoking, neurological pathology), surgical positioning and CO₂ pneumoperitoneum on ventilatory variables.

Materials and Methods: We prospectively analyzed 52 (ASA II-III) consecutive patients who underwent RAS under general anesthesia. All patients were ventilated in a volume - controlled mode. Intraoperative data were recorded: tidal volume, respiratory rate, lung compliance (C), peak inspiratory pressure (IP), end - tidal CO₂ (etCO₂) and arterial blood gases (PaCO₂, PaO₂) hourly.

Results and Discussion: The mean age in our study group was 59.5 years (range 7-80). Twenty three percent of patients had a BMI higher than 30 kg/m². Trendelenburg position was used in 32 cases (61.5%) during surgery. At the end of the surgery 46.2 % of patients had respiratory acidosis and required short ventilatory support in the post anesthesia care unit. We found that increase body mass index (BMI) significantly correlated with high IP ($p=0,001$) and low C ($p < 0,001$).

The lung compliance decreased by approximately one third (34%) and was not significant correlated with: previous abdominal surgery ($p=0,406$), pulmonary disease ($p=0,843$), history of smoking ($p=0,972$) and Trendelenburg position ($p=0,411$). Chronic pulmonary disease therapy correlated with high IP post-induction of general anesthesia ($p=0,035$) and during pneumoperitoneum ($p=0,035$). During robotic surgery etCO₂ was not correlated with arterial CO₂ pressure ($p=0,093$).

Conclusion: We found that only BMI was associated with high IP and low C. A larger study is needed to assess the impact of RAS on the respiratory system and to identify patients at risk of hypoxemia and respiratory acidosis.

5AP3-8

Comparison of ventilation/perfusion between square and decelerating flow in an experimental setting with healthy neonatal lungs

Carbonell J.A., García-Pérez M.L., Gutierrez A., Gomez J.L., Puig J., Belda F.J.

Hospital Clínico Universitario de Valencia, Dept of Anaesthesiology & Intensive Care, Valencia, Spain

Background and Goal of Study: The most adequate ventilatory mode in pediatric anesthesia has been controversial. Traditionally, pressure controlled ventilation (PCV) has been the most used ventilatory mode. It was thought that ventilation with PCV improved gas distribution producing better oxygenation. The goal of our study was to demonstrate that there are no differences in ventilation/perfusion between square and decelerating flow when a recruitment maneuver is made and a level of positive end-expiratory pressure is set, in an experimental setting with healthy neonatal lungs.

Materials and Methods: An experimental, prospective, randomised, controlled study was conducted. 8 pigs weighing 3 ± 0.1 kg were employed. Anaesthesia management and monitoring were identical in all animals. A PICCO monitor was employed for haemodynamic monitoring. Volumetric capnography was recorded continuously using the NICO capnograph. In all animals both ventilatory modes (decelerating, PCV and square, VCV) were applied during 30 min in different order.

Animals were ventilated with a tidal volume of 10 mL/kg, inspiratory/expiratory ratio (I/E) of 1/2, inspiratory time 0,5 seg, respiratory rate of 30 breaths/min, FIO₂ of 50% and PEEP of 8 cmH₂O after a RM of 40 cmH₂O during 40 seconds. Data was collected at the beginning and at the end of each ventilatory mode.

Statistical analysis: Wilcoxon and Friedman tests.

Results and Discussion: Oxygenation was similar in both ventilatory modes (VCV:pO₂ $274,6\pm22,7$ /PCV:pO₂ 275 ± 18) but the difference between final and basal pO₂ was higher in VCV statistically significant($p < 0,05$). There were no differences in the dead space ratio (VD/VT)(VCV:0.74±0.10/PCV:0.71±0.11). Mean airway pressure (MAP) was slightly higher after PCV period (MAP $14,0 \pm 1,2$) than after VCV period (MAP $13,0\pm0,6$) without statistically significant difference. All animals were hemodynamically stable with

similar cardiac index (CI) after both ventilation modes (VCV 5.44 ± 1.04 /PCV 5.27 ± 1.24).

| | Flow type | BASAL Mean \pm ED | FINAL Mean \pm ED | Difference FINAL - BASAL Mean \pm ED // p-value1 | Difference between FLOWS p-value1 |
|-----------------|-----------|---------------------|---------------------|--|-----------------------------------|
| pO ₂ | VCV | 268.5 \pm 22.7 | 274.6 \pm 22.7 | 6.1 \pm 12.0 | 0.208 |
| | VCP | 282.9 \pm 22.2 | 275.0 \pm 18.0 | -7.9 \pm 12.6 | 0.182 |
| VD/Vt | VCV | 0.71 \pm 1.12 | 0.74 \pm 0.10 | 0.04 \pm 0.05 | 0.088 |
| | VCP | 0.76 \pm 0.09 | 0.71 \pm 0.11 | -0.05 \pm 0.14 | 0.726 |

[Results oxygenation and dead space]

Conclusion(s): The present study showed that when a RM and a level of PEEP is set there are no differences between square and decelerating flow in oxygenation, ventilation, lung mechanics and haemodynamics in healthy neonatal lungs.

5AP3-9

Similar ventilation/perfusion between square and decelerating flow with end-inspiratory pause in an experimental setting with healthy neonatal lungs

Gutiérrez A., García-Pérez M.L., Carbonell J.A., Ferrando C., Puig J., Belda J.J.

Hospital Clínico Universitario de Valencia, Dept of Anaesthesiology & Intensive Care, Valencia, Spain

Background and Goal of Study: The most adequate ventilatory mode in pediatric anesthesia has been controversial. Traditionally, pressure controlled ventilation (PCV) has been the most used ventilatory mode. It was thought that ventilation with PCV improved gas distribution producing better oxygenation. The goal of our study was to demonstrate that there are no differences in ventilation/perfusion between square and decelerating flow with end-inspiratory pause when a recruitment maneuver is made and a level of positive end-expiratory pressure is set, in an experimental setting with healthy neonatal lungs.

Materials and Methods: An experimental, prospective, randomised, controlled study was conducted. 8 pigs weighing 3 ± 0.1 kg were employed. Anaesthesia management and monitoring were identical in all animals. A PiCCO monitor was employed for haemodynamic monitoring. Volumetric capnography was recorded continuously using the NICO capnograph. In all animals both ventilatory modes (decelerating, PCV and square, VCV) were applied during 30 min in different order.

Animals were ventilated with a tidal volume of 10 mL/kg, inspiratory/expiratory ratio (I/E) of 1/2, inspiratory time 0.5 seg, end-inspiratory pause 10 %, respiratory rate of 30 breaths/min, FIO₂ of 50% and PEEP of 8 cmH₂O after a RM of 40 cmH₂O during 40 seconds. Data was collected at the beginning and at the end of each ventilatory mode.

Statistical analysis: Wilcoxon and Friedman tests.

Results and Discussion: Oxygenation was similar after both ventilatory modes (VCV: pO₂ 281.9 ± 19.9 /PCV: pO₂ 277.8 ± 23.1) and there were no differences in the dead space ratio (VD/VT)(VCV: 0.72 ± 0.09 /PCV 0.71 ± 0.10). Mean airway pressure was analogous after PCV period (MAP 13.3 ± 0.5) and after VCV period (MAP 13.8 ± 1.0). All animals were hemodynamically stable with similar cardiac index after both ventilation modes (VCV 5.03 ± 1.08 /PCV 5.51 ± 1.01).

| | Flow type | BASAL Mean \pm ED | FINAL Mean \pm ED | Difference FINAL - BASAL Mean \pm ED // p-value1 | Difference between FLOWS p-value1 |
|-----------------|-----------|---------------------|---------------------|--|-----------------------------------|
| pO ₂ | VCV | 278.6 \pm 20.2 | 281.9 \pm 19.9 | 3.3 \pm 20.8 | 0.889 |
| | VCP | 273.1 \pm 25.0 | 277.8 \pm 23.1 | 4.6 \pm 21.3 | 0.753 |
| VD/Vt | VCV | 0.71 \pm 0.10 | 0.72 \pm 0.09 | 0.02 \pm 0.04 | 0.351 |
| | VCP | 0.72 \pm 0.08 | 0.71 \pm 0.10 | 0.00 \pm 0.13 | 0.233 |

[Results oxygenation and dead space]

Conclusion(s): The present study showed that when a RM and a level of PEEP is set there are no differences between square and decelerating flow with end-inspiratory pause in oxygenation, ventilation, lung mechanics and haemodynamics in this experimental setting with healthy neonatal lungs.

5AP4-1

Spontaneous breathing during pressure support ventilation improves oxygenation and lung aeration in patients with acute respiratory distress syndrome

Fot E., Hussain A., Kuzkov V., Kirov M.

Northern State Medical University, Dept of Anaesthesiology & Intensive Care, Arkhangelsk, Russian Federation

Background and Goal of Study: Experimental and clinical data suggest that spontaneous breathing (SB) during pressure-controlled ventilation (PCV) in acute respiratory distress syndrome (ARDS) improves lung aeration and oxygenation. The aim of our study was to evaluate the efficacy of pressure support ventilation (PSV) in patients with ARDS.

Materials and Methods: Eight adult patients with direct and indirect ARDS were enrolled in a prospective pilot study. All the patients were mechanically ventilated and sedated with continuous infusion of fentanyl (1 mcg/kg/hr) and diazepam (2-8 mg/hr) and received volume control ventilation (VCV). Tidal volume (V_T) was set at the level of 6-8 ml/kg of predicted body weight (PBW). PEEP was set from 6 to 12 cm H₂O according to severity of ARDS. Respiratory rate was adjusted to provide EtCO₂ values of 30-35 mm Hg. After 12 hrs of VCV, all patients were transferred to PSV with inspiratory pressure aiming to achieve V_T 6 ml/kg of PBW. PEEP level remained unchanged. The measurements included ventilation parameters and arterial blood gases (Radiometer ABL 800 Flex, Denmark). Hemodynamic parameters, including cardiac index, were registered by a ProAQT monitor (Pulsioflex, Pulsion Medical Systems, Germany). Changes in lung aeration were assessed using electrical impedance tomography (PulmoVista 500, Dräger, Germany). For data analysis, we used Wilcoxon test. Data are presented as median (25th - 75th percentiles).

Results and Discussion: The median of age was 58 (45-72) years. After restoration of spontaneous breathing during PSV, we observed the improvement of PaO₂/FIO₂ ratio from 188 (153-220) to 205 (184-252) mm Hg (p=0.09). These changes were accompanied by the simultaneous decrease of peak airway pressure from 25 (21-29) to 23 (19-26) cm H₂O (p=0.12). We also observed the improvement of lung aeration in the most consolidated areas from 1.5 (-2 to +10) % to 12 (3-16) % (p=0.03). There were no significant hemodynamic changes after transfer to PSV.

Conclusion(s): In patients with ARDS, pressure support ventilation increases oxygenation due to improvement of aeration in the most consolidated lung areas.

5AP4-2

Cyclic stretch on human isolated bronchi significantly increases basal tone and responsiveness to acetylcholine

Le Guen M., Faisy C., Naline E., Grassin-Delye S., Grenet M., Devillier P.
Foch Hospital - University Versailles, St. Quentin, Dept of Anaesthesiology, Suresnes, France

Background and Goal of Study: Bronchial responsiveness may be induced by various environmental stimuli but also may be directly provoked by medical intervention (either by drugs or by mechanical ventilation). Therefore the cyclic stretch induced local and systemic inflammation on the alveolar component, and a single and maintained strain significantly modified bronchi functional response.

The aim of this study was to determine impact of a continuous cyclic stimulus on bronchi.

Materials and Methods: Functional study of human bronchi retrieved from surgical pieces was performed on isolated organ submitted to a physiological and continuous one-hour stretch through an automated device. Response to this stretch was measured through developed basal tone and maximal response to acetylcholine. Different pretreatments in the bath involving membranous or intracytosolic receptors about contraction pathway were tested. Pro-inflammatory factors were detected with ELISA techniques and eventual genomic activation through RT-PCR on ARN from bronchial segment.

Results and Discussion: 132 human bronchi were examined after atypical resection or lobectomy for cancer. A cyclic stretch markedly increased basal tone of bronchial rings whatever the experimental conditions (0.01 ± 0.1 vs 1.02 ± 0.2 , $p < 0.001$) without changing sensitivity to acetylcholine (EC50 4.99 ± 0.2 vs 5.27 ± 0.1 , $p = 0.26$). Responsiveness to acetylcholine after stretch was also increased (5.03 ± 0.5 vs 2.40 ± 0.2 , $p < 0.01$). No pro-inflammatory cytokines were detected by ELISA whereas only IL8 gene was significantly increased after stretch (OR=2.91, $p = 0.04$). Basal tone increase involved mainly cytoskeleton reorganization of the contractile unit in case of physiological stretch. Another major component was bronchial epithelium with a highly participation of Calcium L-channel. At last, the genomic activation was probably blunted related to the timing of ARN storage.